



135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP). 小沼 悅郎 (ONUMA, Etsuro) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 三田 洋充 (KAWATA, Hiromitsu) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 谷口 健治 (TANIGUCHI, Kenji) [JP/JP]; 〒2478530 神奈川県鎌倉市梶原200 中外製薬株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 社本 一夫, 外 (SHAMOTO, Ichio et al.); 〒100004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KB, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK,

LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TI, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CL, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

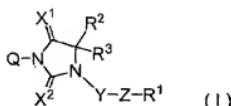
添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明により、式(I)

【化1】



【式中、Qは、

【化2】



であり；Aは、水素原子、ハロゲン原子、-OR_a、または1以上のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基であり；Eは、独立に、C₁₋₆アルキル基から選択され；mは0～3の整数から選択され；R²およびR³は、独立に、C₁₋₆アルキル基から選択され；X¹およびX²は、独立に、OおよびSから選択され；Yは、アリーレン基、および2価の5もしくは6員单環式または8～10員輪環式環式ペテロ環式基から選択され；Zは、-CON(-R_a)～-CO～-COO～-NR_a-C(=NH)NR_b～-NR_a-C(=N-CN)NR_b～-N(-R_a)COO～-C(=NH)～-SO₂～-SO₃N(-R_a)～-SO₂NR₁～-N(-R_a)CO～-N(-R_a)CON(-R_b)～-N(COR¹)CO～-N(-R_a)SO₂～-N(SO₂R¹)SO₂～-N(-R_a)～、または-N(-R_a)SO₂N(-R_b)～である】で表される化合物、その塩、そのプロドリッギング又はその溶媒和物が提供される。さらに、当該化合物などを含む医薬組成物などを提供される。】

明細書

新規イミダゾリジン誘導体およびその用途

技術分野

[0001] 本発明は、置換された環式基を3位に有するイミダゾリジン誘導体及び前記イミダゾリジン誘導体を有効成分として含有する医薬に関する。

背景技術

[0002] これまでに、前立腺癌、前立腺肥大症、男性型脱毛症、性的早熟、尋常性座瘡、脂漏症及び多毛症において、男性ホルモンであるアンドロゲンが重要な役割を果たすことが明らかにされている。例えば、去勢された人や性腺不全症の人は、前立腺癌、及び前立腺肥大症をほとんど発症しないことが知られている。

[0003] すでに抗アンドロゲン剤、すなわちアンドロゲン受容体のアンタゴニストとして、例えば、酢酸シプロテロン、酢酸クロルマジノン、フルタミド、ビカルタミドなどが用いられている。これらの抗アンドロゲン剤は、前立腺癌における薬物治療を始めとする多くの例で奏効し、主要な治療剤の一つとなっている。また、酢酸シプロテロンは、十代の人の座瘡の進行や禿頭の発生を抑制することが知られている。さらに、酢酸シプロテロンは、女性においては、男性化と脱毛症の治療に用いられている。フルタミド、ビカルタミドは、前立腺癌治療薬として使用されている。

[0004] しかし、これらの抗アンドロゲン剤については、抗アンドロゲン剤が奏効しても2年から5年後にはほとんどの場合において再発症してしまうこと、またその際、アンドロゲン抵抗性が発現することが、問題点として知られている。

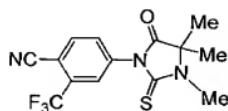
[0005] さらに、フルタミドの活性本体であるヒドロキシフルタミドが $10 \mu\text{mol/L}$ の濃度で、アンドロゲンレセプターの転写活性を上昇させることが報告されている。またフルタミドで治療を受けている前立腺癌患者におけるヒドロキシフルタミドの血中濃度は数 $\mu\text{mol/L}$ であるが、当該濃度はヒドロキシフルタミドがアゴニスト作用を示す濃度であることも報告されている(非特許文献1を参照)。

[0006] また、去勢ラットに酢酸シプロテロン及び酢酸クロルマジノンを2週間連続投与すると、前立腺重量が増加することが報告されている(非特許文献2を参照)。また、フル

タミドおよびピカルタミドについては、肝毒性などの副作用の報告例もある。従って、十分なアンタゴニスト作用を有し、かつこれらの問題点が解決された抗アンドロゲン剤が望まれている。

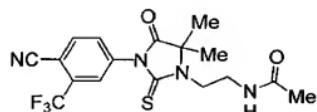
[0007] 一方、抗男性ホルモン活性を有するフェニルイミダゾリジン類としては、特開平4-308579号公報(特許文献1)、それに対応するヨーロッパ公開第494819号公報(特許文献2)に記載された下記式で表される化合物などが知られている。

[0008] [化1]



[0009] 抗アンドロゲン活性を有する置換フェニルイミダゾリジンとしては、特表平10-510845号公報(特許文献3)、それに対応する国際公開WO97/00071号公報(特許文献4)に記載された下記式で表される化合物などが知られている。

[0010] [化2]



[0011] しかしこれらの化合物も、既存の抗アンドロゲン剤が有する問題を解決する手段とは成り得ていない。

[0012] ところで、環式基を含む置換基を3位に有する公知のイミダゾリジン誘導体には、国際公開WO2004/031160号公報(特許文献5)、国際公開WO2004/070050号公報(特許文献6)に記載の化合物が知られているが、いずれの文献も抗アンドロゲン作用についての記載はない。

特許文献1:特開平4-308579号公報

特許文献2:欧州特許出願公開第494819号明細書

特許文献3:特表平10-510845号公報

特許文献4:国際公開第97/00071号パンフレット

特許文献5:国際公開WO2004/031160号パンフレット

特許文献6:国際公開WO2004/070050号パンフレット

非特許文献1:J. Biol. Chem.、第270巻、第19998-20003頁、1995年

非特許文献2:日内分泌会誌、第66巻、第597-606頁、1990年

発明の開示

発明が解決しようとする課題

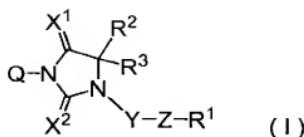
[0013] 本発明の一つの目的は、医薬として有用な活性、特に抗アンドロゲン活性を有する、置換されたアルキル基を3位に有するイミダゾリジン誘導体、その医薬的に許容な塩、プロドラッグまたは溶媒和物を提供することである。

[0014] 本発明の別の目的は、上記イミダゾリジン誘導体を含む医薬を提供することである。
課題を解決するための手段

[0015] 本発明者らは、上記課題を解決することを目的として、鋭意研究を重ねた結果、式(I)で表される、環式基を3位に有するイミダゾリジン誘導体が抗アンドロゲン活性を示し、なおかつアゴニスト活性を全くあるいはほとんど示さないことを見いだし、本発明を完成させた。

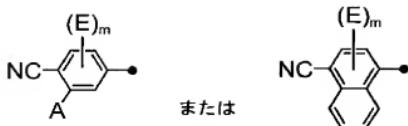
[0016] すなわち、本発明の1つの側面によれば、式(I):

[0017] [化3]



[0018] [式中、Qは、

[0019] [化4]



[0020] であり；

Aは、水素原子、ハロゲン原子、-OR_a、または1以上のハロゲン原子で置換されてもよいC₁₋₄アルキル基であり；

Eは、独立に、C₁₋₆アルキル基から選択され；

mは0～3の整数から選択され；

R²およびR³は、独立に、C₁₋₆アルキル基から選択され；

X¹およびX²は、独立に、OおよびSから選択され；

Yは、アリーレン基、および2価の5もしくは6員単環式または8～10員縮合環式～テロ環式基から選択され；当該アリーレン基およびヘテロ環式基は、E¹から独立に選択される1～3個の置換基により置換されていてもよく；

E¹は、独立に、水酸基、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、シアノ基、C₁₋₄アルコキシ基、カルバモイル基、C₁₋₄アルキルカルバモイル基、ジ(C₁₋₄アルキル)カルバモイル基、アミノ基、C₁₋₄アルキルアミノ基、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ基、スルファモイル基、C₁₋₄アルキルスルファモイル基、およびジ(C₁₋₄アルキル)スルファモイル基から選択され；

Zは、-CON(-Ra)-、-CO-、-COO-、-NRa-C(=NH)N(-Rb)-、-NRa-C(=N-CN)NRb-、-N(-Ra)COO-、-C(=NH)-、-SO₂-、-SO₂N(-Ra)-、-SO₂N(-R¹)-、-N(-Ra)CO-、-N(-Ra)CON(-Rb)-、-N(-COR¹)CO-、-N(-Ra)SO₂-、-N(SO₂R¹)SO₂-、-N(-Ra)-、または-N(-Ra)SO₂N(-Rb)-であり；

R¹は、独立に、水素原子、水酸基、Bから選択される1以上の置換基により置換されてもよいC₁₋₆アルキル基、Bから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいヘテロ環式基、Bから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいア

リール基、Bから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、またはBから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルケニル基であり；

Bは、独立に、C₁₋₄アルキル基(ただし、R¹がC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基のときは除く)、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、オキソ基、-CONRa¹Rb¹、-N(-Ra)CORb、-NRA¹Rb¹、-N(-Ra)SO₂Rb、-SO₂NRA¹Rb¹、-SO₂Ra、-COORa、-ORa、アリール基、ヘテロ環式基、C₃₋₈シクロアルキル基、およびC₃₋₈シクロアルケニル基(ここで、アリール基、ヘテロ環式基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基、およびC₃₋₈シクロアルケニル基は、C₁₋₄アルキル基またはC₁₋₄アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、-COORaから選択される1以上の置換基により置換されていてよい。)から選択され；

RaおよびRbは、独立に、水素原子、-P(=O)(-OM)₂、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルキルカルボニル基から選択され、ここで、当該アルキル基およびアルキルカルボニル基は、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン原子、-NRA¹Rb¹、-COORa¹、アリール基およびヘテロ環式基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよく、Mは水素原子または金属イオンであり；

Ra¹およびRb¹は、独立に、水素原子およびC₁₋₆アルキル基から選択され、ここで、当該アルキル基は、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン原子、アリール基およびヘテロ環式基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよく、または

Ra¹およびRb¹はそれらが結合する窒素原子と一緒にになって、含窒素ヘテロ環式基を形成してもよく、ここで当該ヘテロ環式基はC₁₋₆アルキル基およびカルボキシ基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよく；

ただし、Yがヘテロ環式基でありX¹およびX²がOのとき、mは0ではなく；

Yがアリーレン基のとき、

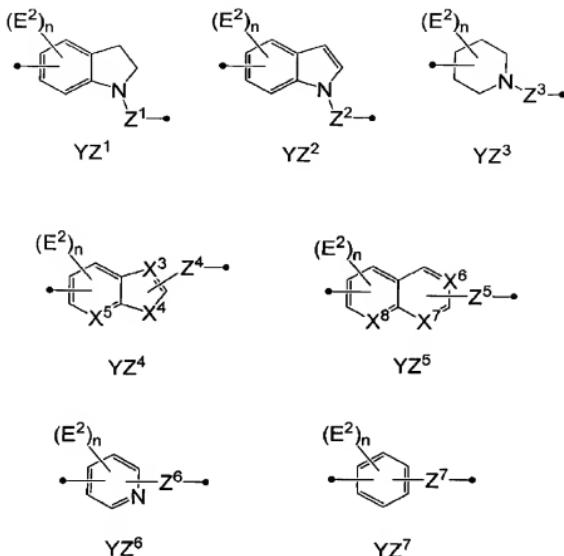
Zは-CON(-Ra)または-CO-ではなく；

-Z-R¹はアリールスルホニル基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基またはジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基ではない]

で表される化合物、その塩、そのプロドラッグまたはその溶媒和物が提供される。

[0021] 本発明の別の側面によれば、上記の式(I)において、 $-Y-Z-$ が下記の YZ^1 ～ YZ^7 ：

[0022] [化5]



[0023] [式中、nは0～3の整数から選択され；

E^2 は、独立に、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、シアノ基、 C_{1-4} アルコキシ基、カルバモイル基、 C_{1-4} アルキルカルバモイル基、ジ(C_{1-4} アルキル)カルバモイル基、アミノ基、 C_{1-4} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ基、スルファモイル基、 C_{1-4} アルキルスルファモイル基、およびジ(C_{1-4} アルキル)スルファモイル基から選択され；

X^3 、 X^5 、 X^6 、 X^7 および X^8 は、独立して、 CH および N から選択され、但し、 X^6 、 X^7 および X^8 は同時に CH ではなく；

X^4 は、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、または $-N(-W)-$ であり、ただし、 X^3 および X^5

がともにCHの場合、X⁴は-CH₂-ではなく；

Wは、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、-SO₂Ra、-SO₂NRa¹Rb¹、または-CORaであり；

Z¹、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、Z⁶およびZ⁷は、-CON(-Ra)-、-CO-、-COO-、-N
Ra-C(=NH)NRb-、-NRa-C(=N-CN)NRb-、-N(-Ra)-COO-、
-C(=NH)-、-SO₂-、-SO₂N(-Ra)-、-SO₂NR¹-、-N(-Ra)CO-、
-N(-Ra)CON(-Rb)-、-N(COR¹)CO-、-N(-Ra)SO₂-、-N(SO₂R¹)
SO₂-、-N(-Ra)-、または-N(-Ra)SO₂N(-Rb)-であり；

ただし、上記X¹およびX²がともにOであり、-Y-Z-がYZ¹～YZ⁶のいずれかである場合、mは0ではない】

から選択される、上記式(I)の化合物、その塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物が提供される。

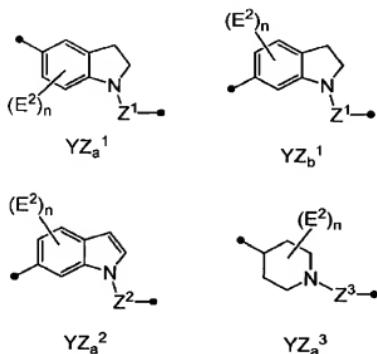
[0024] ここで、好適には、Aには、例えば、水素原子、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、塩素原子、およびメトキシ基などが含まれる。また、本発明の1つの実施態様において、X¹がOであり、かつX²がOまたはSである。本発明の別の実施態様において、Z¹、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、Z⁶およびZ⁷は、-CONH-、-COO-、-NHCO-、-NHCONH-、-NH-COO-、-N(COR¹)CO-、-NHC(=NH)NH-、-NHC(=N-CN)NH-、-SO₂-、-SO₂NH-、および-NHSO₂-から選択される。本発明のさらに別の実施態様において、Z¹、Z²およびZ³は、-CON(-Ra)-、-CO-、-COO-、-SO₂-、-SO₂N(-Ra)-、および-SO₂(-R¹)-から選択され；Z⁴およびZ⁵は、-N(-Ra)CO-、-N(-Ra)CO-O-、-N(-Ra)CON(-Rb)-、-N(COR¹)CO-、-N(-Ra)-SO₂-および-SO₂-から選択され；Z⁶は、-N(-Ra)CON(-Rb)-、-N(-Ra)CO-、-SO₂N(-Ra)-、-SO₂N(-R¹)-、-N(-Ra)SO₂-、-N(SO₂R¹)SO₂-、および-NRa-から選択され；Z⁷は、-NRa-C(=NH)NRb-、-NRa-(C=N-CN)-NRb-、-N(-Ra)CO-、-N(-Ra)CON(-Rb)-、-N(COR¹)CO-、-SO₂-、-SO₂N(-Ra)-、-SO₂N(-R¹)-、-N(-Ra)SO₂-、-N(-Ra)SO₂N(-Rb)-、-N(-SO₂R¹)SO₂-、および-N(-Ra)-から選択される。

[0025] 本発明において、Mに定義される金属イオンの例としては、Li、Na、K、などのアルカリ金属イオンが挙げられる。

[0026] また、上記式(I)においてYは、イミダゾリジン上の窒素原子と単結合で結合し、さらにZと単結合で結合する2価の基であり、好適な-Y-Z-には、例えば：

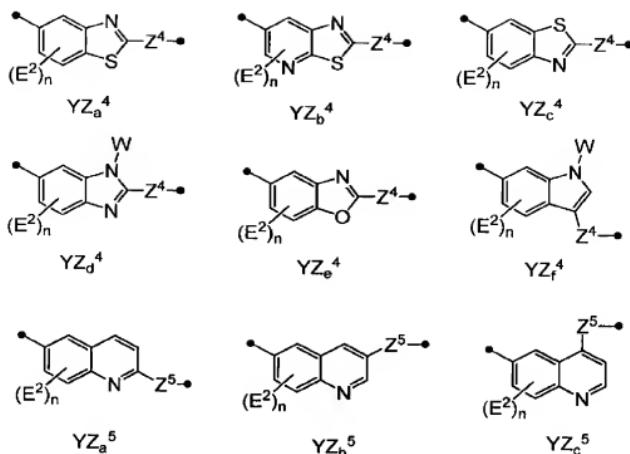
(i) 以下の式で表されるYZ¹、YZ²およびYZ³：

[0027] [化6]



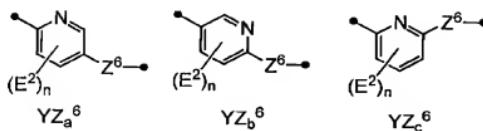
[0028] (ii) 以下の式で表されるYZ⁴およびYZ⁵：

[0029] [化7]



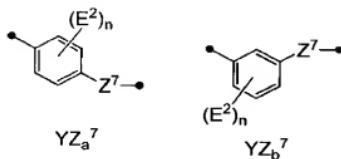
[0030] (iv) 以下の式で表される YZ^6 :

[0031] [化8]



[0032] (v) 以下の式で表される YZ^7 :

[0033] [化9]



[0034] が含まれる。—Y—Z—は、好ましくは、 YZ^3 、 YZ_a^4 、 YZ_b^4 、 YZ_c^4 、 YZ_d^4 、 YZ_a^5 、 YZ_b^6 、 YZ_a^7 、または YZ_b^7 である。

[0035] 上記 YZ^1 、 YZ^2 および YZ^3 における Z^1 、 Z^2 および Z^3 は、好適には、—CON(—Ra)ー、—SO₂ー、—SO₂N(—Ra)ー、および—SO₂N(—R¹)ーから選択され、上記 YZ^4 および YZ^5 における Z^4 および Z^5 は、好適には、—N(—Ra)COー、—N(—Ra)CO N(—Rb)ー、—SO₂ー、—SO₂N(—Ra)ー、および—SO₂N(—R¹)ーから選択される。さらに、上記 YZ^6 における Z^6 および Z^7 は、好適には、—N(—Ra)COー、—N(—Ra)CON(—Rb)ー、—SO₂ー、—SO₂N(—Ra)ー、—SO₂N(—R¹)ー、および—N(—Ra)SO₂ーから選択される。

[0036] また、上記 YZ^1 ～ YZ^7 における E^2 は、好適には、水酸基、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、およびカルバモイル基から、より好ましくは水酸基、塩素原子、フッ素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、およびカルバモイル基から選択される。

[0037] 本発明の一つの実施態様において、E²は好ましくはC₁₋₄アルキル基またはハロゲン原子であり、より好ましくはメチル基、塩素原子またはフッ素原子である。

[0038] 本発明の一つの実施態様において、nは好ましくは0または1である。

[0039] 本発明の一つの実施態様において、R¹は、水素原子、アミノ基、C₁₋₄アルキルアミノ基、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ基、C₁₋₄アルキル基、ヒドロキシC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシC₁₋₄アルキル基、ピペラジニル基、ピペラジニルC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルキルピペラジニル基、(C₁₋₄アルキルピペラジニル)C₁₋₄アルキル基、(C₁₋₄アルキルピペラジニル)C₁₋₄アルコキシ基、ピペリジル基、C₁₋₄アルキルピペリジル基、(C₁₋₄アルキルピペリジル)C₁₋₄アルキル基、アミノC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルキルアミノC₁₋₄アルキル基、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、ヒドロキシC₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルコキシC₁₋₄アルコキシ基、アミノアルコキシ基、C₁₋₄アルキルアミノC₁₋₄アルコキシ基、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノC₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルキルで置換されていてもよいピリジル基、C₁₋₄アルキルで置換されていてもよいチエニル基、C₁₋₄アルキルで置換されていてもよいイミダゾリル基、C₁₋₄アルキルで置換されていてもよいモルホリニル基、モルホリニルC₁₋₄アルキル基、チエニルC₁₋₄アルキル基、フェニル基、フ

エニルC₁₋₄アルキル基、ハログノフェニル基、C₁₋₄アルコキシフェニル基、ヒドロキシフェニル基、C₃₋₇シクロアルキル基、ヒドロキシC₃₋₇シクロアルキル基、ヒドロキシC₃₋₇シクロアルキルC₁₋₄アルキル基、またはC₃₋₇シクロアルキルC₁₋₄アルキル基である。

[0040] 本発明の別の実施態様において、R¹が、水素原子、アミノ基、C₁₋₄アルキルアミノ基、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ基、C₁₋₄アルキル基、ヒドロキシC₁₋₄アルキル基、ジヒドロキシC₁₋₄アルキル基、トリヒドロキシC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシC₁₋₄アルキル基、ピペラジニル基、ピペラジニルC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルキルピペラジニル基、(C₁₋₄アルキルピペラジニル)C₁₋₄アルキル基、ピペリジル基、C₁₋₄アルキルピペリジル基、(C₁₋₄アルキルピペリジル)C₁₋₄アルキル基、アミノC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルキルアミノC₁₋₄アルキル基、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノC₁₋₄アルキル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、ピロジニル基、チエニル基、イミダゾリル基、モルホリニル基、ピペラジニルC₁₋₄アルキル基、ピペリジルC₁₋₄アルキル基、ピロジニルC₁₋₄アルキル基、モルホリニルC₁₋₄アルキル基、チエニルC₁₋₄アルキル基、フェニル基、フェニルC₁₋₄アルキル基、C₃₋₇シクロアルキル基、C₃₋₇シクロアルケニル基、C₃₋₇シクロアルキルC₁₋₄アルキル基、またはC₃₋₇シクロアルケニルC₁₋₄アルキル基である(当該ピペラジニル基、ピペリジル基、ピロジニル基、ピリジル基、チエニル基、イミダゾリル基、モルホリニル基、フェニル基、C₃₋₇シクロアルキル基、C₃₋₇シクロアルケニル基は、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、ハログン原子、水酸基、または-COORaから選択される1以上の置換基により置換されていてもよく、ここでRaは既に定義のとおりである)。

[0041] 本発明の別の実施態様において、R¹は、水素原子、アミノ基、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ピペラジン-1-イル基、(ピペラジン-1-イル)メチル基、4-メチルピペラジン-1-イル基、(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル基、(2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル基、(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メチル基、ピペリジン-1-イル基、4-メチルピペリジン-1-イル基、(ピペリジン-1-イル)メチル基、(4-メチルピペリジン-1-イル)メチル基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、(3-ヒドロキシ)プロポキシ基、(2-ジメチルアミノ)エトキシ基、(3-ジメチルアミノ)プロポキシ基、(4-ヒドロキシ)プロトキシ基、2-アミノエ

トキシ基、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-チエニル基、2-イミダゾリル基、1-メチル-2-イミダゾリル基、2-ピラジニル基、4-モルホリニル基、(4-モルホリニル)メチル基、フェニル基、ベンジル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、またはシクロヘキシルメチル基である。好適には、R¹には、例えば、水素原子、アミノ基、メチル基、エチル基、(ピペラジン-1-イル)メチル基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、(3-ヒドロキシ)プロポキシ基、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ基などが含まれる。

[0042] R¹の任意の置換基であるBは、例えば、ハログン原子、オキソ基、カルバモイル基、C₁₋₄アルキルカルバモイル基、ジ(C₁₋₄アルキル)カルバモイル基、C₁₋₄アルキルカルボニルアミノ基、アミノ基、C₁₋₄アルキルアミノ基、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ基、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ基、スルファモイル基、C₁₋₄アルキルスルファモイル基、ジ(C₁₋₄アルキル)スルファモイル基、C₁₋₄アルキルスルホニル基、カルボキシル基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルコキシ基、ピペラジニル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、ピリジル基、イミダゾリル基、モルホリニル基、チエニル基、およびチアゾリル基(当該ピペラジニル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、ピリジル基、イミダゾリル基、モルホリニル基、チエニル基、チアゾリル基は、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、ハログン原子、水酸基、および-COORaから選択される1以上の置換基により置換されていてもよく、ここでRaは既に定義したとおりである)から独立に選択されうる。好適には、Bは、水酸基、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、カルボキシル基、ホルムアミド基、アセトアミド基、メチルスルホニルアミノ基、スルファモイル基、メチルスルファモイル基、ジメチルスルファモイル基、メチルスルホニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、ピリジル基、イミダゾリル基、モルホリニル基、チエニル基またはチアゾリル基(当該ピペラジニル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、ピリジル基、イミダゾリル基、

モルホリニル基、チエニル基、チアゾリル基は、水酸基、メチル基、エチル基、カルボキシル基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい)から選択される。

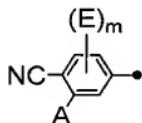
[0043] さらに、本発明の1つの実施態様において、R²およびR³はともにメチル基である。

[0044] 本発明において、RaおよびRbには、例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基、メトキシエチル基などのC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基;ベンジルオキシメチルなどのC₇₋₁₄アラルキルオキシC₁₋₆アルキル基;ベンジル基、4-メトキシベンジル基などのC₇₋₁₄アラルキル基、ベンジルオキシカルボニル基などのC₇₋₁₄アラルキルオキシカルボニル基、メタンスルホニル基などのC₁₋₆アルキルスルホニル基およびp-トルエンスルホニル基などのアリールスルホニル基など含まれる。

[0045] なお本発明において、-SO₂R¹、-SO₂Ra、-SO₂RbにおけるR¹、RaおよびRbは水素原子以外であることが望ましい。

[0046] 本発明においてQは、好ましくは下記の式:

[0047] [化10]



[0048] [式中、A、mおよびEは既に定義したとおりである]
で表される基である。ここで、前記式中Aは、好ましくはトリフルオロメチル基、ハログエン原子、-OR^a、またはC₁₋₄アルキル基であり、より好ましくはトリフルオロメチル基、ハログエン原子、または-OR^aである。mは好ましくは0または1であり、より好ましくは0である。また、Eは好ましくはメチル基である。

[0049] 本発明のその他の側面により、
4-[3-(1-エトキシカルボニルペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;
4-[3-(1-エトキシカルボニルペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オ

キゾー2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル；
4-[3-(1-エトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキゾ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロ-3-メチルベンゾニトリル；
4-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキゾ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル；
4-[3-(1-エタンスルホニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキゾ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル；
4-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキゾ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル；
4-[3-(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキゾ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル；
4-[3-(1-プロパンスルホニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキゾ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル；
4-[3-(1-エタンスルホニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキゾ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル；
4-[3-(1-エタンスルホニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチル-3-メチルベンゾニトリル；
4-[3-(1-プロパンスルホニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロ-3-メチルベンゾニトリル；
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 エチルエステル；
4-{4,4-ジメチル-3-[1-(3-メチルブチリル)-ピペリジン-4-イル]-5-オキゾ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル}-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル；

4-[3-(2-アセチルアミノベンゾチアゾール-5-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル；
4-[3-(2-アセチルアミノベンゾチアゾール-5-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル；
4-[3-(2-アセチルアミノベンゾチアゾール-5-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-メトキシベンゾニトリル；
{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンゾチアゾール-2-イル}ウレア；
{5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンゾチアゾール-2-イル}ウレア；
{5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンゾチアゾール-2-イル}ウレア；
N-{2-クロロ-4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-フェニル}-2-ピペラジン-1-イルアセタミド；
4-[3-(3-アセチルアミノ-4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル；
4-[3-(3-イソプロポキシカルボニルアミノ-4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル；
4-[3-(3-エトキシカルボニルアミノ-4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-メトキシベンゾニトリル；
4-[3-(3-イソプロポキシカルボニルアミノ-4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-メトキシベンゾニトリル；
4-[3-(3-n-プロポキシカルボニルアミノ-4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-メトキシベンゾニトリル；
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチ

ル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 3-ヒドロキシプロピルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 2-(4-メチルビペラジン-1-イル)エチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 メチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 3-ジメチルアミノプロピルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 4-ヒドロキシチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチルエステル;

4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ビペリジン-1-カルバミン酸 (2-ジメチルアミノエチル)アミド;

4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ビペリジン-1-カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-アミノエチルエステル;

4-[3-(1-エチルアミノカルボニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;

4-[3-(1-n-プロピルアミノカルボニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル;

4-[3-(1-n-プロピルアミノカルボニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル;

4-[3-(1-エチルアミノスルホニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;

4-{3-[1-(2-ジメチルアミノエチル)アミノスルホニルピペリジン-4-イル]-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル}-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;

4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 2,3-ジヒドロキシプロピルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ヒドロキシエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ヒドロキシエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ヒドロキシエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2,3-ジヒドロキシプロピルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2,3-ジヒドロキシプロピルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2,3-ジヒドロキシプロピルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;

N-[2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル]グアニジン;

4-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド;

1-{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}-3-(2-ジメチルアミノエチル)ウレア;

{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;

1-{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア;

{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}カルバミン酸 2-ヒドロキシエチルエステル;

1-{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}-3-(2-ジメチルアミノエチル)ウレア;

1-{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}-3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)ウレア;

1-{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア;

{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;

{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}カルバミン酸 2,3-ジヒドロキシプロピルエステル;

{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}カルバミン酸 2-ヒドロキシエチルエステル;

N-{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-

ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}スクシンアミド；
 3-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；
 {5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル；および
 {5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}カルバミン酸 2,3-ジヒドロキシプロピルエステル；
 {5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}カルバミン酸 2,3-ジヒドロキシプロピルエстеr；
 {2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ピロリジン-1-イルエチルエстеr；
 {2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ジエチルアミノエチルエстеr；
 {2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-モルホリン-4-イルエチルエстеr；
 N-{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}グアニジン；
 3-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；
 N-アセチル-3-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；

{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 (2R, 3R)-2, 3, 4-トリヒドロキシブチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 (2S, 3S)-2, 3, 4-トリヒドロキシブチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 3-ヒドロキシ-2, 2-ビスピドロキシメチルプロピルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 3-ヒドロキシプロピルエステル;

1-{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-2-シアノグアニジン;

N-{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-C, C, C-トリフルオロメタンスルホンアミド;

2-アミノ-N4-{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}コハク酸アミド;

2-アミノ-N1-{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}コハク酸アミド;

N-{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}コハク酸アミド;

4-{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイル}酪酸;

4-{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイル}酷酸アミド;

3-{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイル}プロピオン酸;

3-{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイル}プロピオン酸アミド;

コハク酸 モノ-(2-{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイルオキシ}エチル)エステル;

ジメチルアミノ酔酸 2-{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイルオキシ}エチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 3-ジエチルアミノプロピルエステル;

L-リジン 2-{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイルオキシ}エチルエステル;

2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド;

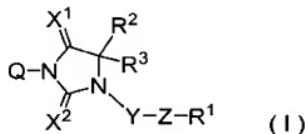
N-アセチル-2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド;

および

N-{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}-C, C, C-トリフルオロメタンスルホンアミド;

から選択される化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物が提供される。

- [0050] 本発明のさらに別の側面によれば、上記式(I)の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物を有効成分として含む医薬が提供される。
- [0051] 本発明のさらに別の側面によれば、上記式(I)の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物を有効成分として含む医薬組成物、抗アンドロゲン剤、または、前立腺癌、前立腺肥大症、男性型脱毛症、性的早熟、尋常性座瘡、脂漏症及び多毛症から選択される疾患の予防または治療剤が提供される。
- [0052] さらに本発明の別の側面によれば、アンドロゲン受容体アンタゴニストとして作用する医薬の製造における、上記式(I)の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物の使用もまた提供される。
- [0053] 本発明のさらに別の側面によれば、式(I) :
- [0054] [化11]

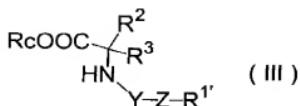


- [0055] [式中、Q、X¹、X²、Y、Z、R¹、R²およびR³は、請求項1～17のいずれか1項において定義されたとおりである]

で表される化合物を製造する方法であって、

式(III) :

- [0056] [化12]



[0057] [式中、Y、Z、R²およびR³は、既に定義されたとおりであり、R¹は既に定義されたR¹であり、ここで、R¹が水酸基、カルボキシ基、アミノ基、またはC₁₋₄アルキルアミノ基を含む場合はこれらの基は保護基により保護されていてもよく、Rcは、水素原子またはC₁₋₆アルキル基であり、当該アルキル基はハロゲン原子、アリール基、C₁₋₆アルコキシ基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい]

で表される化合物を、下記式(IX)：

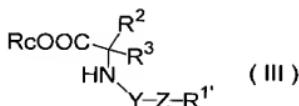


[式中、QおよびX²は既に定義したとおりである]

で表される化合物と反応させる工程を含み、さらに保護基を除去する工程を含んでいてもよい、前記製造方法もまた提供される。ここで、保護基の除去は、当該技術分野の当業者に修角方法により行うことができ、例えば、アミド系もしくはエステル系保護基は、酸もしくは塩基による加溶媒分解(例えば、加水分解など)、またはベンジル基などのアリールアルキル系保護基は、触媒(例えば、パラジウム触媒など)存在下での水素添加もしくはジクロロジシアノキノンなどを用いての脱水素化により除去することができる。

[0058] また、本発明の1つの側面によれば、式(III)：

[0059] [化13]



[0060] [式中、Rc、Y、Z、R¹、R²およびR³は、既に定義されたとおりである]

で表される化合物が提供される。ここで、R¹に含まれる「保護基」としては、一般に水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基の保護基として使用される基であれば特に限定なく用いることができる。たとえば、水酸基の保護基の例としては、ホルミル基、アセチル基、メキシカルボニル基、トリクロロアセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、アリルオキシカルボニル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基、i-ブ

ニル)メチル基、4-(4'-ブロモフェナシルオキシ)フェニルジフェニルメチル基、4, 4', 4''-トリス(4, 5-ジクロロフタルイミドフェニル)メチル基、4, 4', 4''-トリス(レブリノイルオキシフェニル)メチル基、4, 4', 4''-トリス(ベンゾイルオキシフェニル)メチル基、3-(イミダゾール-1-イルメチル)ビス(4', 4''-ジメトキシフェニル)メチル基、1, 1-ビス(4-メトキシフェニル)-1'-ピレニルメチル基、9-アントリル基、9-(9-フェニル)キサンテニル基、9-(9-フェニル-10-オキソ)アントリル基、1, 3-ベンゾジオララン-2-イル基、ベンズインチアゾリル S, S-ジオキシド基、ジエチルイソプロピルシリル基、ジメチルテキシリルシリル基、トリベンジルシリル基、トリ-p-キシリルシリル基、トリフェニルシリル基、ジフェニルメチルシリル基、t-ブチルメトキシフェニルシリル基、ブチリル基、パレリル基、レブリニル基、ベンゾイルホルミル基、クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、メキシアセチル基、トリフェニルメキシアセチル基、フェノキシアセチル基、p-クロロフェノキシアセチル基、フェニルアセチル基、4-メトキシフェニルアセチル基、2, 6-ジクロロ-4-メチルフェノキシアセチル基、2, 4-ビス(1, 1-ジメチルプロピル)フェノキシアセチル基、クロジフェニルアセチル基、プロピオニル基、3-フェニルプロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、4-アチドブチリル基、4-(メチルチオメトキシ)ブチリル基、(E)-2-メチル-2-ブテノイル基、パレリル基、モノスクシノイル基、レブリニル(4-オキソベンタノイル)基、4, 4-(エチレンジオ)ベンタノイル基、4-ニトロメチルベンタノイル基、ピバロイル基、アダマンチル基、クロトニル基、4-メトキシクロトニル基、シクロヘキサンカルボニル基、4-ニトロベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基、2-ヨードベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基、p-フェニルベンゾイル基、2, 4, 6-トリフェニルベンゾイル基、o-(ジブロモメチル)ベンゾイル基、2-(メチルチオメトキシメチル)ベンゾイル基、o-(メトキシカルボニル)ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基、9-フルオレンカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロエトキシカルボニル基、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル基、2-(フェニルレスルホニル)エトキシカルボニル基、2-(トリフェニルホスホニオ)エトキシカルボニル基、2-(メチルチオメトキシ)エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、i-ブトキ

シカルボニル基、ビニロキシカルボニル基、アリロキシカルボニル基、p-ニトロフェニルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、4-メキシベンジルオキシカルボニル基、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、o-ニトロベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、ベンジルチオカルボニル基、4-エトキシ-1-ナフチルオキシカルボニル基、(メチルチオ)チオカルボニル基、i-ブチルアミノカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基、メタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、2-ホルミルベンゼンスルホニルオキシ基、ベンジルスルホニルオキシ基、トリル基、2, 4-ジニトロフェニルスルフェニルオキシ基、ジメチルホスフィニル基、ジメチルチオホスフィニル基、などが挙げられる。

[0061] このうち好ましい保護基としては、ホルミル基、アセチル基、メトキシカルボニル基、トリクロロアセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、アリルオキシカルボニル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基、i-ブロピルジメチルシリル基、メチル基、メキシメチル基、メチルチオメチル基、メキシエトキシメチル基、ビス(2-クロロエトキシ)メチル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、4-メトキシテトラヒドロピラニル基、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル基、テトラヒドロフラン基、テトラヒドロチオフラン基、1-エトキシエチル基、メキシイソプロピル基、t-ブチル基、アリル基、エトキシエチル基、1-(2-クロロエトキシ)エチル基、1-メチル-1-メキシエチル基、2-(フェニルセレネニル)エチル基、ベンジル基、p-メキシベンジル基、o-ニトロベンジル基などが挙げられる。

[0062] また、カルボキシ基の適当な保護基の例としては、C₁₋₆アルキルエステルを形成するC₁₋₆アルキル基; C₇₋₁₄アラルキルエステルを形成するC₇₋₁₄アラルキル基; C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキルエステルを形成するC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル基などが挙げられる。具体的には、メチル基、エチル基、i-ブロピル基、ピバロイル基、t-ブチル基、ベンジル基、メキシメチル基などが挙げられる。

[0063] また、アミノ基、アルキルアミノ基の適当な保護基の例としては、メチルオキシカルボニル基、エチルオキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基

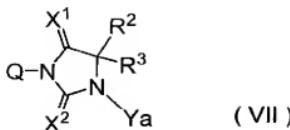
カルボニル基、2-メチルスルホニルエチルオキシカルボニル基、2-(p-トルエンスルホニル)エチルオキシカルボニル基、[2-(1,3-ジチアニル)]メチルオキシカルボニル基、4-メチルチオフェニルオキシカルボニル基、2,4-ジメチルチオフェニルオキシカルボニル基、2-ホスフィノエチルオキシカルボニル基、2-トリフォニルホスホニオイソプロピルオキシカルボニル基、1,1-ジメチル-2-シアノエチルオキシカルボニル基、m-クロロ-p-アセチルベンジルオキシカルボニル基、p-(ジヒドロキシボリル)ベンジルオキシカルボニル基、5-ベンズイソキサゾリルメチルオキシカルボニル基、2-(トリフルオロメチル)-6-クロモニルメチルオキシカルボニル基、m-ニトロフェニルオキシカルボニル基、3,5-ジメタキシベンジルオキシカルボニル基、3,4-ジメトキシ-6-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェニル(o-ニトロフェニル)メチルオキシカルボニル基、ピペリジニルカルボニル基、p-トルエンスルホニルアミカルボニル基、フェニルアミノカルボニル基、t-アミルオキシカルボニル基、シクロブチルオキシカルボニル基、シクロベンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、シクロプロピルメチルオキシカルボニル基、p-デシルオキシベンジルオキシカルボニル基、ジイソプロピルメチルオキシカルボニル基、2,2-ジメトキシカルボニルビニルオキシカルボニル基、o-(N,N-ジメチルカルボキサミド)ベンジルオキシカルボニル基、1,1-ジメチル-3-(N,N-ジメチルカルボキサミド)プロピルオキシカルボニル基、1,1-ジメチルプロピニルオキシカルボニル基、ジ(2-ビリジル)メチルオキシカルボニル基、2-フランニルメチルオキシカルボニル基、イソボルニルオキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、イソニコチニルオキシカルボニル基、p-(p'-メトキシフェニルアゾ)ベンジルオキシカルボニル基、1-メチルシクロブチルオキシカルボニル基、1-メチルシクロヘキシルオキシカルボニル基、1-メチル-1-(3,5-ジメトキシフェニル)エチルオキシカルボニル基、1-メチル-1-(p-フェニルアゾフェニル)エチルオキシカルボニル基、1-メチル-1-フェニルエチルオキシカルボニル基、1-メチル-1-(4-ビリジル)エチルオキシカルボニル基、p-(フェニルアゾ)ベンジルオキシカルボニル基、2,4,6-トリー-t-ブチルフェニルオキシカルボニル基、4-(トリメチルアンモニウム)ベンジルオキシカルボニル基、2,

4, 6-トリメチルベンジルオキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、フェニルアセチル基、3-フェニルプロピオニル基、ピコリノイル基、p-フェニルベンゾイル基、o-ニトロフェノキシアセチル基、アセトアセチル基、(N-ジチオ-ベンジルオキシカルボニルアミノ)アセチル基、3-(p-ヒドロキシフェニル)プロピオニル基、3-(o-ニトロフェニル)プロピオニル基、2-メチル-2-(o-ニトロフェノキシ)プロピオニル基、2-メチル-2-(o-フェニルアゾフェノキシ)プロピオニル基、4-クロロブチリル基、3-メチル-3-ニトロブチリル基、o-ニトロシンナモイル基、o-ニトロベンゾイル基、o-(ベンゾイルオキシメチル)ベンゾイル基、タルイミド、ジチアスクシンイミド、2, 3-ジフェニルマレイミド、2, 5-ジメチルピロールイミド、メチル基、アリル基、[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル基、3-アセトキシプロビル基、ベンジル基、ジ(4-メトキシフェニル)メチル基、5-ジベンゾスベリル基、トリフェニルメチル基、(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル基、9-フェニルフルオレニル基、フェロセニルメチル基、1, 1-ジメチルオキシメチレン、ベンジリデン、p-メトキシベンジリデン、ジフェニルメチレン、[(2-ピリジル)メシチル]メチレン、N, N-ジメチルアミノメチレン、イソプロピリデン、p-ニトロベンジリデン、サリチリデン、5-クロロサリチリデン、(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレン、シクロヘキシリデンなどが挙げられる。

[0064] 好ましい例としては、メチルオキシカルボニル基、エチルオキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエチルオキシカルボニル基、2-クロロエチルオキシカルボニル基、2, 2-ジクロロエチルオキシカルボニル基、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エチルオキシカルボニル基、t-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、クロロアセチル基、トリクロロアセチル基、ベンゾイル基、o-ニトロフェニルアセチル基、プロピオニル基、ピバロイ基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基、i-ブロビルジメチルシリル基などが挙げられる。

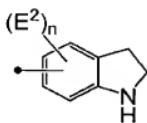
[0065] 本発明の別の側面によれば、式(VII):

[0066] [化14]

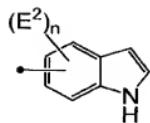


[0067] [式中、Yaが、下式:]

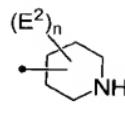
[0068] [化15]



Ya¹



Ya²

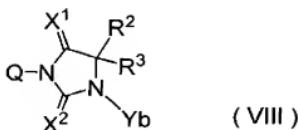


Ya³

[0069] から選択され、X¹、X²、R²、R³、Q、E²、およびnは、既に定義されたとおりである] で表される化合物が提供される。

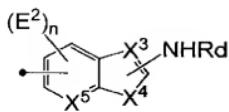
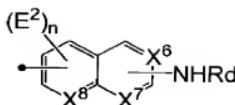
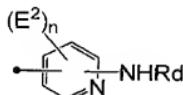
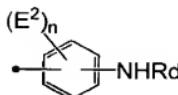
[0070] 本発明のさらなる側面によれば、式(VII) :

[0071] [化16]



[0072] [式中、Ybが、下式:]

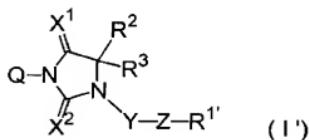
[0073] [化17]

Yb⁴Yb⁵Yb⁶Yb⁷

[0074] から選択され、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、R²、R³、Q、E、およびnは、既に定義されたとおりであり、Rdは、水素原子またはC₁₋₆アルキル基である]で表される化合物が提供される。

[0075] 本発明のさらなる側面によれば、式(I'):

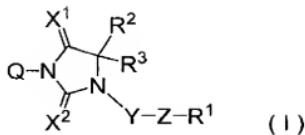
[化18]



[0077] [式中、Q、X¹、X²、Y、Z、R²およびR³は、既に定義されたとおりであり、R^{1'}は既に定義されたR¹であり、ここで、R^{1'}が水酸基、アミノ基またはC₁₋₄アルキルアミノ基を含む場合はこれらの基は保護基により保護されていてもよい]で表される化合物が提供される。

[0078] 本発明のさらなる側面によれば、式(I):

[化19]

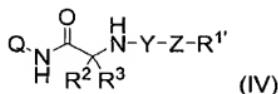


[0080] [式中、Q、X²、Y、Z、R¹、R²およびR³は、請求項1～17のいずれか1項において定義されたとおりであり、X¹はOである]

で表される化合物を製造する方法であって、

式(IV)：

[0081] [化20]



[0082] [式中、Q、Y、Z、R²およびR³は、既に定義されたとおりであり；

R¹'は前記R¹と同様に定義され、ここで、R¹'が水酸基、カルボキシル基、アミノ基またはC₁₋₄アルキルアミノ基を含む場合はこれらの基は保護基により保護されていてもよい]

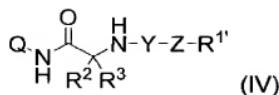
で表される化合物を、カルボニル化試薬またはチオカルボニル化試薬と反応させる工程を含み、さらに保護基を除去する工程を含んでいてもよい、前記製造方法が提供される。ここで、R¹'が含みうる保護基については、上記式(III)のR¹について定義したとおりである。本製造方法において使用されうるカルボニル化剤の例には、クロロギ酸フェニル、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾールなどが含まれ、使用されうるチオカルボニル化剤の例には、フェニルクロロチオノホルメート、チオホスゲン、チオカルボニルジイミダゾールなどが含まれる。

[0083] また、本製造方法においては、適当な不活性溶媒および塩基を使用することができ、具体的には後述の製造方法Oの第O3工程と同様の溶媒、塩基および反応条件

を使用することができる。

[0084] 本発明のさらなる側面によれば、式(IV)：

[0085] [化21]



[0086] [式中、Q、Y、Z、R¹、R²およびR³は、請求項30において定義されたとおりである] で表される化合物が提供される。

[0087] 本発明の実施態様において、式(I)、(I')および(III)における-Y-Z-が既に定義されたYZ¹、YZ²またはYZ³である場合、Z¹、Z²およびZ³は、例えば、-COO-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-SO₂NH-、または-CO NH-であり、好ましくは、-COO-、-CO-、-SO-、-SO₂NH-、または-CO NH-であり；R¹は、例えば、アミノ基、C₁₋₄アルキルアミノ基、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ基、アミノアルキル基、C₁₋₄アルキルアミノ/C₁₋₄アルキル基、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルキル基、ヒドロキシC₁₋₄アルキル基、水酸基またはC₁₋₄アルコキシ基であってもよい。

[0088] 本発明の実施態様において、式(I)、(I')および(III)における-Y-Z-が既に定義されたYZ⁴、YZ⁵、YZ⁶またはYZ⁷である場合、Z⁴およびZ⁵は、例えば、-NHCO-、-NHCONH-、-NH-COO-、-N(COR¹)CO-、-NHSO₂-または-SO₂-であり、より好ましくは-NHCONH-、-NH-COO-、-NHSO₂または-SO₂-であり；Z⁶およびZ⁷は、例えば、-NHCO-、-NHCONH-、-NHC(=NH)NH-、NHC(=N-CN)NH-、-NHCOO-、-SO₂-、-SO₂NH-、または-NHSO₂-であり、より好ましくは-NHCONH-、-NHC(=NH)NH-、NHC(=N-C₂N)NH-、-NHCOO-または-SO₂NH-であり；

R¹は、例えば、水素原子、ヘテロ環式アルキル基、C₁₋₄アルキルヘテロ環式アルキル基、ヒドロキシC₁₋₄アルキル基、アミノ基、C₁₋₄アルキルアミノ基、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ基、アミノC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルキルアミノC₁₋₄アルキル基、ジ(C₁₋₄アルキル)ア

ミノ C_{1-4} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル基、フェニル基、水酸基、または C_{1-4} アルキル基であつてもよい。

[0089] 本明細書において「 C_{1-4} アルキル基」とは、炭素数1～4の直鎖状、分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、n-ブロピル、i-ブロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチルなどが含まれる。好ましい C_{1-4} アルキル基としては、例えば、直鎖状または分岐鎖状の炭素数1～3のものが挙げられ、メチルおよびエチルが特に好ましい。

[0090] 本明細書において「 C_{1-6} アルキル基」とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、n-ブロピル、i-ブロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、3-メチルブチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルブロピル、n-ヘキシル、4-メチルペニチル、3-メチルペニチル、2-メチルペニチル、1-メチルペニチル、3-エチルブチル、および2-エチルブチルなどが含まれる。好ましい C_{1-6} アルキル基としては、 C_{1-4} アルキル基、例えば、直鎖状または分岐鎖状の炭素数1～3のものが挙げられ、メチルおよびエチルが特に好ましい。

[0091] 本明細書において「 C_{3-8} シクロアルキル基」とは、炭素数3～8の環状のアルキル基を意味する。 C_{3-8} シクロアルキル基には、例えば、シクロブロピル、シクロブチル、シクロロペニチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが含まれ、好ましくは、シクロブロピル、シクロペニチル、シクロヘキシルである。

[0092] 本明細書において「 C_{1-6} アルコキシ基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルオキシ基を意味する。 C_{1-6} アルコキシ基には、例えば、メキシ、エトキシ、n-ブロポキシ、i-ブロボキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシ、i-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペントキシ、3-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、1-メチルブトキシ、1-エチルブロボキシ、n-ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、1-メチルペントキシ、3-エチルブトキシなどが含まれ、好ましくは、メキシ、エトキシ、n-ブロボキシ、i-ブロボキシである。

[0093] 本明細書において「 C_{3-8} シクロアルキルオキシ基」とは、炭素数3～8の環状のアル

キル基を有するシクロアルキルオキシ基を意味し、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシなどが含まれる。

[0094] 本明細書において「C₇₋₁₄アラルキル」とはアリール基を含む炭素数が7～14のアリールアルキル基を意味する。C₇₋₁₄アラルキルには、例えば、ベンジル、1-フェネチル、2-フェネチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチルなどが含まれ、好ましくは、ベンジルである。

[0095] 本明細書において「C₇₋₁₄アラルキルオキシ」とは既に定義したアラルキル基を含む、炭素数が7～14のアリールアルキルオキシ基を意味し、例えば、ベンジルオキシ、1-フェネチルオキシ、2-フェネチルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-ナフチルメチルオキシなどを意味する。

[0096] 本明細書において「アリール基」とは、炭素数6～10の芳香族炭化水素環を有するアリール基を意味する。アリール基には、例えば、フェニル、1-ナフチルおよび2-ナフチルなどが含まれ、好ましくは、フェニルである。

[0097] 本明細書において「アリールオキシ基」とは、アリール部分として既に定義した炭素数6～10の芳香族炭化水素基を有するアリールオキシ基を意味し、例えば、フェノキシ、1-ナフトキシおよび2-ナフトキシなどが含まれる。

[0098] 本明細書において「ヘテロアリールオキシ基」とは、ヘテロアリール部分として既に定義した酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1以上のヘテロ原子を含む5～10員芳香族ヘテロ環式基を有するヘテロアリールオキシ基を意味し、例えば、ブリルオキシ、チエニルオキシ、ピロリルオキシ、イミダゾリルオキシ、ピラゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、イソオキサゾリルオキシ、チアゾリルオキシ、イソチアゾリルオキシ、オキサジアゾリルオキシ、チアジアゾリルオキシ、トリアゾリルオキシ、テトラゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピリミジニルオキシ、ピラジニルオキシ、ピリダジニルオキシ、インドリルオキシ、キノリニルオキシ、イソキノリニルオキシなどが含まれる。好ましいヘテロアリールオキシ基は、5～6員ヘテロアリールオキシ基である。

[0099] 本明細書において「C₁₋₄アルキルアミノ基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するアルキルアミノ基を意味する。C₁₋₄アルキ

ルアミノ基には、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-ブロピルアミノ、i-ブロピルアミノ、n-ブチルアミノ、s-ブチルアミノ、i-ブチルアミノ、およびt-ブチルアミノなどが含まれ、好ましくは、メチルアミノまたはエチルアミノである。

[0100] 本明細書において「ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ」とは、2つのアルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を有するジアルキルアミノ基を意味し、当該2つのアルキル部分は同一でも異なっていてもよい。当該「ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ」には、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジn-ブロピルアミノ、ジi-ブロピルアミノ、ジn-ブチルアミノ、メチル-n-ブチルアミノ、メチル-s-ブチルアミノ、メチル-i-ブチルアミノ、メチル-t-ブチルアミノ、エチル-n-ブチルアミノ、エチル-s-ブチルアミノ、エチル-i-ブチルアミノ、エチル-t-ブチルアミノ、などが含まれ、好ましくは、ジメチルアミノまたはジエチルアミノである。

[0101] C_{1-4} アルコキシカルボニル基としては、メキシカルボニル基、エキシカルボニル基などが挙げられ、メキシカルボニル基が好ましい。 C_{7-14} アラルキルオキシカルボニル基としてはベンジルオキシカルボニル基、ナフチルメチルオキシカルボニル基などが挙げられ、ベンジルオキシカルボニル基が好ましい。

[0102] 本明細書においてハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子などが挙げられる。

[0103] 本明細書において含窒素ヘテロ環式基とは、完全に飽和であっても、部分的にもしくは完全に不飽和であってもよく、1つの窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から独立に選択される1以上のヘテロ原子を含んでいてもよいヘテロ環式を意味し、例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンなどが含まれ、特にピペリジン、ピペラジン、およびピロリジンが好ましい。

[0104] 本明細書において「アリーレン基」は、6～10員のアリーレン基を意味する。アリーレン基には、例えばフェニレン基およびナフチレン基などが含まれ、特にフェニレン基が好ましい。

[0105] 本明細書において「2価の5もしくは6員単環式ヘテロ環式基」は、不飽和、部分的に不飽和または飽和の、完全に飽和、または芳香族であっても非芳香族であってもよい、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から独立に選択される1以上のヘテロ原

子を含む5～6員の単環ヘテロ環式からなる2価の基またはそれ以上の価を有する基を意味し、当該2価の基を形成する単環ヘテロ環式には、例えばピロール環、チオフェン環、フラン環、ピリジン環、チアゾール環、ピラゾール環、インダゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、ピリミジン環、ウリジン環、ピラジン環、ピリダジン環などの不飽和単環ヘテロ環式；当該不饱和単環ヘテロ環式のジヒドロ体（例えば、ジヒドロピリジン環、ジヒドロピラジン環、ジヒドロフラン環など）；当該不饱和単環ヘテロ環式のテトラヒドロ体（例えば、テトラヒドロピリジン環、テトラヒドロピラジン環、テトラヒドロフラン環など）；およびピペリジン環、ピロリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、チオモルホリン環などの飽和単環ヘテロ環式などが含まれ、特に、ピペリジン環およびピリジン環が好ましい。

[0106] 本明細書において「2価の8～10員縮合環ヘテロ環式基」は、不饱和、部分的に不饱和または飽和、完全に飽和、または芳香族であっても非芳香族であってもよい、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から独立に選択される1以上のヘテロ原子を含む8～10員の縮合環ヘテロ環式からなる2価の基を意味し、当該2価の基を形成する縮合環ヘテロ環式には、例えばインドール環、ベンゾチオフェン環、ベンゾフラン環、キノリン環、イソキノリン環、ベンゾチアゾール環、イソチアゾール環、ベンゾイソチアゾール環、ベンゾオキサゾール環、ベンゾイソキサゾール環、ベンゾイミダゾール環、ベンゾトリアゾール環、ピロロピリジン環などの不饱和縮合環ヘテロ環式；当該不饱和縮合環ヘテロ環式のジヒドロ体（例えば、ジヒドロインドール環、ジヒドロベンゾチオフェン環、ジヒドロベンゾフラン環など）および当該不饱和縮合環ヘテロ環式のテトラヒドロ体（例えば、テトラヒドロキノリン環など）が含まれ、特に、ベンゾチアゾール環、インドール環、ジヒドロインドール環が好ましく、ベンゾチアゾール環がより好ましい。

[0107] 本明細書において「含窒素ヘテロ環式基」は、完全に飽和であっても、部分的にもしくは完全に不饱和であってもよい、または芳香族であっても非芳香族であってもよい、1以上の窒素原子を含みさらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から独立に選択される1以上のヘテロ原子を含んでいてもよい、不饱和、部分的に不饱和または飽和の8～10員のヘテロ環式を意味し、好ましくは4～7員のヘテロ環式である。含窒素ヘテロ環式の例には、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、ホモピペリジン

環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピロール環、イミダゾール環およびピラゾール環などが含まれ、特に、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環およびモルホリン環が好ましい。

[0108] 本明細書において「ヘテロ環式基」とは、完全に飽和であっても、部分的にもしくは完全に不飽和であってもよい、または芳香族であっても非芳香族であってもよい、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から独立に選択される1以上のヘテロ原子を含む4~7員のヘテロ環式基を意味し、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、ピロリル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、オキサゾリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ヘキサメチレンイミノ、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、テトラヒドロチエニル、ジオキソラニル、オキサチオラニル、ジオキサニルなどが含まれ、特に、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジル、ピラジニル、チエニルが好ましい。当該ヘテロ環式基の連結位置は、炭素原子上または窒素原子上の置換可能な位置であれば特に限定されない。

[0109] 式(I)で表される化合物の医薬的に許容な塩とは、当該化合物と、医薬品の製造に使用可能である酸または塩基とを接触させることにより製造される、医薬品として使用される塩である。当該塩には、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、スルホン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、サリチル酸塩などのカルボン酸塩、または、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩などのアンモニウム塩などである。

[0110] 本発明の「プロドラッグ」とは、生理条件下、酵素的または非酵素的分解によって、式(I)の化合物または製薬上許容されるこれらの塩に変換される、式(I)の化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは、患者に投与されたときには不活性であってもよいが、生体内では式(I)の化合物に変換されて存在するものである。本発明の式(I)の化合物にはそれ自体でプロドラッグとして作用するものも含まれ得るが、本発明における「プロドラッグ」には、医薬としてより好ましい特性を付与するために、当該化合物を

さらに誘導体化した化合物も含まれる。

[0111] 本発明の「プロドラング」には、例えば：

1)式(I)の化合物が分子内に水酸基を有する場合、当該水酸基が保護基により保護された化合物；

2)式(I)の化合物が分子内に-NH-基、またはアミノ基を有する場合、これらの基が保護基により保護された化合物；および

3)式(I)の化合物が分子内にカルボキシ基を有する場合、当該カルボキシ基がエステル基または置換されていてもよいアミド基に変換された化合物、などが含まれる。

[0112] 本発明のプロドラングにおける水酸基の保護基の例には、-PO(OR⁴¹)OR⁴²、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₃₋₈シクロアルキルカルボニル基(当該C₁₋₆アルキルカルボニル基およびC₃₋₈シクロアルキルカルボニル基は、水酸基、-NR³⁷R³⁸、アリール基、カルボキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、およびジ(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル基(当該C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基およびジ(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル基は、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、およびジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、アリールカルボニル基および4～7員ヘテロ環カルボニル基(当該アリールカルボニル基およびヘテロ環カルボニル基は、カルボキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基(当該C₁₋₆アルコキシカルボニル基およびC₁₋₆アルキルカルボニル基は、水酸基、-NR³⁷R³⁸、カルボキシ基、および水酸基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい)が含まれる。ここで、R³⁷およびR³⁸は、それぞれ独立に、水素原子、C₁₋₈アルキル基(当該アルキル基は、ハログン原子、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、アリール基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基およびジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、-S(O)_nR³⁹(ここでnは1～2の整数である)、C₁₋₆アルキルカルボニル基(当該C₁₋₆アルキルカルボニル基は、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、アリール基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アリール基およびヘテロアリ

ール基から選択され;または

R³⁷およびR³⁸は、結合する窒素原子と一緒にになって、少なくとも1個の窒素原子を含む4~7員ヘテロ環基(当該ヘテロ環基は、水酸基、C_{1~8}アルキル基(当該アルキル基は、水酸基、C_{1~8}アルコキシ基、アリール基により置換されていてもよい)、C_{1~8}アルコキシ基(当該アルコキシ基は、水酸基、C_{1~8}アルコキシ基、アリール基により置換されていてもよい)またはアリール基およびヘテロアリール基により置換されていてもよい)を形成していくてもよい;

R³⁹は水素原子、C_{1~8}アルキル基(当該アルキル基は、水酸基、C_{1~6}アルコキシ基、アリールC_{1~6}アルコキシ基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1以上の置換基で置換されていてもよい)、C_{2~8}アルケニル基、C_{3~6}シクロアルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され;

R⁴¹およびR⁴²は、それぞれ独立に、水素原子、アリールC_{1~6}アルキル基、C_{1~8}アルキル基または金属イオン(例えば、Li⁺、Na⁺、K⁺などのアルカリ金属イオンなど)から選択される。

[0113] また、保護された水酸基は、天然型アミノ酸(すなわち、アスパラギン、アスパラギン酸、アラニン、アルギニン、イソロイシン、グリシン、グルタミン、グルタミン酸、システィン、セリン、チロシン、トリプトファン、トレオニン、バリン、ヒスチジン、フェニルアラニン、プロリン、メチオニン、リシンおよびロイシン)のエステルあるいは非天然型アミノ酸のエステル、ジペプチドのエステル、トリペプチドのエステルおよびテトラペプチドのエステルであってもよい。

[0114] -NH-基またはアミノ基の保護基の例には、C₁-C₆アルキルカルボニル基、アリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基、C₁-C₆アルコキシカルボニル基、C₁-C₆アルキルアミノカルボニル基、ジ(C₁-C₆アルキル)アミノカルボニル基、アリールC₁-C₆アルキル基、ヘテロアリールC₁-C₆アルキル基、(アリールC₁-C₆アルキル)アミノカルボニル基、-P(=O)(OH)₂、-CH₂OP(=O)(OH)₂、C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルキルスルホニル基などが含まれる。また、保護された-NH-基またはアミノ基は、天然型あるいは非天然型アミノ酸のアミド、ジペプチドのアミド、トリペプチドのエステルおよびテトラペプチドのアミドであってもよい。

[0115] また、アミノ基は保護されることにより、フタル酸イミド基、コハク酸イミド基、グルタル酸イミド基、1-ピロリル基などの飽和または不飽和ヘテロ環基を形成していくてもよい。

[0116] カルボキシ基がエステル基または置換されていてもよいアミド基に変換される場合、当該エステル基の例には、 C_1-C_6 アルキルエステル、アリールエステル、ヘテロアリールエステル、アリール C_1-C_6 アルキルエステル、ヘテロアリール C_1-C_6 アルキルエステル、 C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルキルエステル、アリールオキシ C_1-C_6 アルキルエステル、アリール C_1-C_6 アルキロオキシ C_1-C_6 アルキルエステル、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキルエステル、アミノ C_1-C_6 アルキルエステル、 C_1-C_6 アルキルアミノ C_1-C_6 アルキルエステル、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ C_1-C_6 アルキルエステルなどが含まれる。好ましいエステル基には、メチルエステル基、エチルエステル基、2-ヒドロキシエチルエステルまたは2-(ジメチルアミノ)エチルエステル基などが含まれる。

[0117] 当該アミド基は、例えば $-C(=O)NR^{71}R^{72}$ で示されるアミド基であり、 R^{71} および R^{72} は、例えば、水素原子、 C_1-C_6 アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール C_1-C_6 アルキル基、ヘテロアリール C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ C_1-C_6 アルキル基、アリールオキシ C_1-C_6 アルキル基、アリール C_1-C_6 アルキロオキシ C_1-C_6 アルキル基、ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル基、アミノ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルキルアミノ C_1-C_6 アルキル基、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ C_1-C_6 アルキル基、水酸基、アルコキシ基から独立に選択されうる。 R^{71} および R^{72} は、好ましくは、メチル基、エチル基、2-ヒドロキシエチル基、または2-(ジメチルアミノ)エチル基である。

[0118] 式(I)で表される化合物の溶媒和物とは、医薬品の製造に使用可能である溶媒の分子が当該化合物に配位した化合物を含むものである。当該溶媒和物には、例えば、水和物が含まれる。

[0119] 本発明の一般式(I)で表される化合物は、長期投与によるアンドロゲン抵抗性の発現、及び／又は肝毒性などの副作用を示さない抗アンドロゲン剤となることが期待され、医薬組成物、例えば、前立腺癌、前立腺肥大症、男性型脱毛症、性的早熟、尋常性座瘡、脂漏症、及び多毛症等の疾患の治療剤として有用であると考えられる。また、本発明の一般式(I)で表される化合物を、予め投与しておけば、前立腺癌、前立

腺肥大症、男性型脱毛症、性的早熟、尋常性座瘡、脂漏症、及び多毛症等の疾患の発症を防ぐか遅延させることが期待できるので、これらの疾患の予防剤となることも考えられる。

[0120] 本発明の医薬組成物は、処置上有効量の式(I)で表される化合物、その塩、プロドラッグまたは溶媒和物、および医薬上許容される担体を含むが、必要であれば、他の化学療法剤を含んでもよい。化学療法剤としては、例えば、細胞分裂抑制剤、アルキル化剤、代謝阻害剤、インターラーケン-1、インテーカレートする抗生物質、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、酵素阻害剤、アロマターゼ阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答調節剤(biological response modifier)、抗ホルモン剤、抗エストロゲン剤および抗アンドロゲン剤からなる群から選ばれる1またはそれ以上のいずれかであってもよい。

[0121] 本発明の一般式(I)で表される化合物は、長期投与によるアンドロゲン抵抗性の発現、及び／又は肝毒性などの副作用を示さない抗アンドロゲン剤となることが期待され、医薬組成物、例えば、前立腺癌、前立腺肥大症、男性型脱毛症、性的早熟、尋常性座瘡、脂漏症、及び多毛症等の疾患の治療剤として有用となることが期待される。また、本発明の一般式(I)で表される化合物を、予め投与しておけば、前立腺癌、前立腺肥大症、男性型脱毛症、性的早熟、尋常性座瘡、脂漏症、及び多毛症等の疾患の発症を防ぐか遅延させることが期待できるので、これらの疾患の予防剤となることも期待できる。

[0122] 本発明の式(I)で表される化合物、その塩、プロドラッグおよび溶媒和物は、医薬的に許容される担体、賦形剤、結合剤、希釈剤、安定化剤、滑沢剤、矯味剤、崩壊剤、コーティング剤、着色剤、抗酸化剤、緩衝剤、水性溶剤、油性溶剤、等張化剤、分散剤、保存剤、溶解補助剤、流動化剤、無痛化剤、pH調整剤、防腐剤、基剤などの添加成分とともに含む医薬組成物として経口または非経口的に投与することができる。上記医薬組成物として、経口剤としては、例えば、顆粒剤、散剤、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などがあげられ、非経口剤としては、例えば、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤などの注射剤；軟膏剤、クリーム剤、ローション剤などの経皮投与剤；直腸坐剤、膣坐剤などの坐剤；経

鼻投与製剤などがあげられる。これらの製剤は、製剤工程において通常用いられる公知の方法により製造することができる。

[0123] 本発明の医薬組成物に使用される賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、D-マンニトール、ソルビットなどの糖類；結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースなどのセルロースおよびその誘導体；トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、 α -デンプン、デキストリン、 β -シクロデキストリン、カルボキシメチルスターーチナトリウム、ヒドロキシプロピルスターーチなどのデンプンおよびその誘導体；合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸アルミニ酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウムなどのケイ酸塩類；リン酸カルシウムなどのリン酸塩類；炭酸カルシウムなどの炭酸塩類；硫酸カルシウムなどの硫酸塩類；酒石酸、酒石酸水素カリウム、水酸化マグネシウムなどがあげられる。

[0124] 結合剤としては、例えば、カンテン、ステアリルアルコール、ゼラチン、トラガント、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン；結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースなどのセルロースおよびその誘導体；トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、 α -デンプン、デキストリン、 β -シクロデキストリン、カルボキシメチルスターーチナトリウム、ヒドロキシプロピルスターーチなどのデンプンおよびその誘導体；乳糖、白糖、ブドウ糖、D-マンニトール、ソルビットなどの糖類などがあげられる。

[0125] 安定化剤としては、例えば、硬化油、ゴマ油、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ジブチルヒドロキシトルエン、アジピン酸、アスコルビン酸、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、L-アスコルビン酸ナトリウム、L-アスパラギン酸、L-アスパラギン酸ナトリウム、アセチルトリプトファンナトリウム、アセトアニリド、アプロチニン液、アミノエチルスルホン酸、アミノ酢酸、DL-アラニン、L-アラニン；メチルパラベン、プロピルパラベンなどのパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールなどのアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールなどのフェノール類；ソルビン酸；亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの亜硫酸塩類；エデト酸ナトリウム、エデト酸四ナトリウムなどのエデト酸塩類などがあげられる。

[0126] 滑沢剤としては、例えば、アラビアゴム末、カカオ脂、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カラベプタイト、含水二酸化ケイ素、含水無晶形酸化ケイ素、乾燥水酸化アルミニウムゲル、グリセリン、軽質流動パラフィン、結晶セルロース、硬化油、合成ケイ酸アルミニウム、ゴマ油、コムギデンプン、タルク、マクロゴール類、リン酸；ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムなどのステアリン酸類；サラシミクロウ、カルナウバロウなどのワックス類；硫酸ナトリウムなどの硫酸塩；ケイ酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸などのケイ酸類；ラウリル硫酸ナトリウムなどのラウリル硫酸塩などがあげられる。

[0127] 香味剤としては、例えば、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、L-アスパラギン酸ナトリウム、L-アスパラギン酸マグネシウム、アスパルテーム、アマチャ、アマチャエキス、アマチャ末、アミノエチルスルホン酸、アミノ酢酸、DL-アラニン、サッカリンナトリウム、dl-メントール、l-メントール類；乳糖、白糖、ブドウ糖、D-マンニトールなどの糖類などがあげられる。

[0128] 崩壊剤としては、例えば、カンテン、ゼラチン、トラガント、アジピン酸、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム；結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロースなどのセルロースおよびその誘導体；炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸マグネシウムなどの炭酸塩類；トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、 α -デンプン、デキストリン、 β -シクロデキストリン、カルボキシメチルスターーナトリウム、ヒドロキシプロピルスターーチなどのデンプンおよびその誘導体などがあげられる。

[0129] コーティング剤としては、例えば、セラック、ポリビニルピロリドン類、ポリエチレングリコール、マクロゴール類、メタアクリル酸コポリマー類、流動パラフィン、オイドラギット；酢酸セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース類などのセルロース誘導体などがあげられる。

[0130] 着色剤としては、例えば、インジコカルミン、カラメル、リボフラビンなどがあげられる。

[0131] 緩衝剤としては、例えば、アミノ酢酸、L-アルギニン、安息香酸、安息香酸ナトリウム、塩化アンモニウム、塩化カリウム、塩化ナトリウム、乾燥亜硫酸ナトリウム、乾燥炭

酸ナトリウム、希塩酸、クエン酸、クエン酸カルシウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、グルコン酸カルシウム、L-グルタミン酸、L-グルタミン酸ナトリウム、クレアチニン、クロロブタノール、結晶リン酸二水素ナトリウム、コハク酸二ナトリウム、酢酸、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、酒石酸、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、トリエタノールアミン、乳酸、乳酸ナトリウム液、氷酢酸、ホウ酸、マレイン酸、無水クエン酸、無水クエン酸ナトリウム、無水酢酸ナトリウム、無水炭酸ナトリウム、無水リン酸一水素ナトリウム、無水リン酸三ナトリウム、無水リン酸二水素ナトリウム、dl-リンゴ酸、リン酸、リン酸三ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム一水和物などがあげられる。

- [0132] 水性溶剤としては、例えば、蒸留水、生理食塩水、リンゲル液などがあげられる。
- [0133] 油性溶剤としては、例えば、プロピレンジコール；オリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油などがあげられる。
- [0134] 等張化剤としては、例えば、塩化カリウム、塩化ナトリウム、グリセリン、臭化ナトリウム、D-ソルビトール、ニコチン酸アミド、ブドウ糖、ホウ酸などがあげられる。
- [0135] 分散剤としては、例えば、アラビアゴム、アルギン酸プロピレンジコールエステル、セスキオレイン酸ソルビタン、D-ソルビトール、トラガント、メチルセルロース、モノステアリン酸アルミニウム、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS、乳糖、濃グリセリン、プロピレンジコール、マクロゴール類、ラウリル硫酸ナトリウム；ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸マグネシウムなどのステアリン酸およびその塩類などがあげられる。
- [0136] 保存剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、乾燥亜硫酸ナトリウム、乾燥硫酸ナトリウム、クレゾール、クロロクレゾール、ジブチルヒドロキシトルエン、ソルビン酸カリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、フェノール、ホルマリン、リン酸、アンソニコウ、チメロサール、チモール；クロロブタノール、フェニチルアルコール、プロピレンジコール、ベンジルアルコールなどのアルコール類；パラオキシ安息香酸イソプロチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸メチルなどのパラオキシ安息香酸エステル類などがあげられる。
- [0137] 溶解補助剤としては、例えば、安息香酸ナトリウム、エチレンジアミン、クエン酸、クエン酸ナトリウム、グリセリン、酢酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、セスキオレイン酸

ソルビタン、ニコチン酸アミド、ブドウ糖、ベンジルアルコール、ポリビニルピロリドン類、アセトン、エタノール、イソプロパノール、D-ソルビトール、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、乳糖、尿素、白糖などがあげられる。

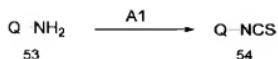
- [0138] 流動化剤としては、例えば、含水二酸化ケイ素、タルク、無水エタノール、結晶セルロース、合成ケイ酸アルミニウム、リン酸水素カルシウム；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムなどのステアリン酸およびその塩類などがあげられる。
- [0139] 無痛化剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカイン、塩酸メブリルカイン、塩酸リドカイン、リドカインなどがあげられる。
- [0140] pH調整剤としては、例えば、塩酸、クエン酸、コハク酸、酢酸、ホウ酸、マレイン酸、水酸化ナトリウムなどがあげられる。
- [0141] 防腐剤としては、例えば、安息香酸、安息香酸ナトリウム、塩化セチルピリジニウム、サリチル酸、サリチル酸ナトリウム、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、チモール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸ブチルなどがあげられる。
- [0142] 基剤としては、例えば、グリセリン、ステアリルアルコール、ポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、セタノール、豚脂、白色ワセリン、パラフィン、ベントナイト、ラノリン脂肪酸イソプロピル、ワセリン、ポリソルベート類、マクロゴール類、ラウリルアルコール、ラウリル硫酸ナトリウム、リノール酸エチル、リン酸水素ナトリウム、ロジン；オリーブ油、ゴマ油、小麦胚芽油などの植物油などがあげられる。
- [0143] 本発明の医薬組成物中に含まれる一般式(I)で表される化合物の量は、その剤型によって異なるが、医薬組成物全量基準で好ましくは約0.1～100重量%である。また、本発明の医薬組成物の投与量は、投与対照(人をはじめとする温血動物など)の種類、症状の軽重、年齢、性別、投与方法、医師の診断などに応じて広範囲に変えることが可能であるが、例えば式(I)で表される化合物の成人に対する投与量としては、経口投与または非経口投与いずれ場合も、一日あたり約0.1～500mg/kgであることが好ましい。なお、上記の投与量は投与対象の単位重量あたりの値である。また、本発明においては、症状の軽重、医師の判断などに応じて、上記投与量を1日～1ヶ月のうちに1回にまとめて投与してもよく、数回以上に分けて投与してもよい。

<一般製法>

本発明の化合物を合成するための中間体である化合物54は、以下に示すA法によつて製造されうる：

[0144] [化22]

A法



[0145] [式中、Qは既に定義したとおりである]。

[0146] 化合物54は、例えは、The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology、第48巻、第1号、第111－119頁、1994年の方法に準じて製造することができる。

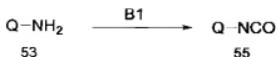
[0147] 第A1工程は、不活性溶媒中、化合物53とチオホスゲンを反応させることにより達成される。使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えは、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等であり、さらに好適にはテトラヒドロフラン等である。

[0148] 反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-30°C～100°Cであり、好適には0°C～50°Cである。また、反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

[0149] 本発明の化合物を合成するための中間体である化合物55は、以下に示すB法によつて製造されうる：

[0150] [化23]

B法



[0151] [式中、Qは既に定義したとおりである]。

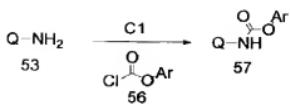
[0152] 化合物55は、例えば、The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology、第48巻、第1号、第55－60頁、1994年の方法に準じて製造することができる。

[0153] 第B1工程は、不活性溶媒中、化合物53と、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、またはカルボニルジイミダゾール等の試薬(好適にはホスゲン)を反応させることにより達成される。使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、酢酸エチル等であり、好適にはジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、酢酸エチル等であり、さらに好適にはテトラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチル等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-30°C～150°Cであり、好適には0°C～120°Cである。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

[0154] 本発明の化合物を合成するための中間体である化合物57は、以下に示すC法によって製造されうる:

[0155] [化24]

C法



[0156] [式中、Qは既に定義したとおりであり、Arは芳香族炭化水素基を示し、好適にはフェニル基およびp-ニトロフェニル基等である]。

[0157] 化合物57は、例えば、*Synthesis*、第1189-1194頁、1997年の方法に準じて製造することができる。第C1工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物53と化合物56を反応させることにより達成される。使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルimidazolidin-2-one、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、酢酸エチル等であり、好適にはジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、酢酸エチル等であり、さらに好適にはテトラヒドロフラン等である。

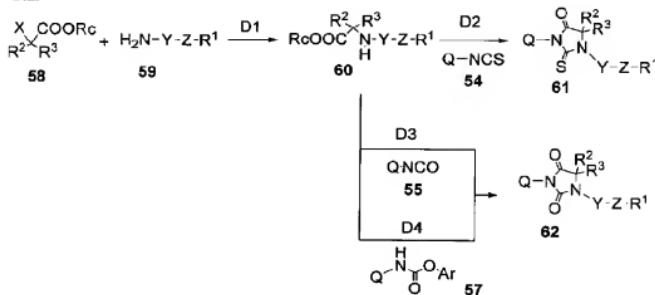
[0158] 使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのような炭酸塩、ナトリウムアルコキシド、カリウム t-ブトキシドのような金属アルコキシド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムのような金属水素化物、メチルリチウム、エチルリチウム、n-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化セシウムのような金属水酸化物、ナトリウムアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド類等であり、好適にはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-

ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類等であり、さらに好適にはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-30°C～100°Cであり、好適には0°C～50°Cである。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

[0159] D法は、一般式(I)で表される化合物のうち、X¹がOであり、X²がSである化合物61、ならびに、X¹およびX²がOである化合物62を製造する方法である：

[0160] [化25]

D法



[0161] [式中、Xはハロゲン原子を示し、Q、Y、Z、R¹、R²、R³、RcおよびArは既に定義したとおりであり、好ましくはRcは水素原子以外である]。

[0162] 第D1工程は、化合物60を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物58と化合物59を反応させることにより達成される。使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメキシエタンのようなエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、n-ブロパノール、i-ブロパノール、n-ブタノール、s-ブタノール、t-ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、シクロブロパノール、シクロブタノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、エチレングルコール、1,3-ブロパンジオール、1,4-ブタ

ンジオール、1, 5-ペンタンジオールのようなアルコール系溶媒、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等であり、好適にはメタノール、エタノール、n-ブタノール、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等であり、さらに好適にはメタノール、エタノール、ジメチルアセトアミド等である。使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのような炭酸塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類、ナトリウムアルコキシド、カリウムt-ブトキシドのような金属アルコキシド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムのような金属水素化物、メチルリチウム、エチルリチウム、n-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化セシウムのような金属水酸化物、ナトリウムアミド、カリウムビストリメチルシリラミド、ナトリウムビストリメチルシリラミド、リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド類等であり、好適には炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのような炭酸塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類等であり、さらに好適には炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、0°C～200°Cであり、好適には10°C～150°Cである。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～96時間であり、好適には30分間～48時間である。

[0163] 第D2工程は、化合物61を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物60と化合物54を反応させることにより達成される。

[0164] 使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメ

チルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等であり、さらに好適には1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、トルエン等である。

[0165] 使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類であり、好適には、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-30°C～200°Cであり、好適には20°C～120°Cである。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

[0166] 第D3工程は、化合物62を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物60と化合物55を反応させることにより達成され、本工程は、D法第D2工程と同様に行われる。

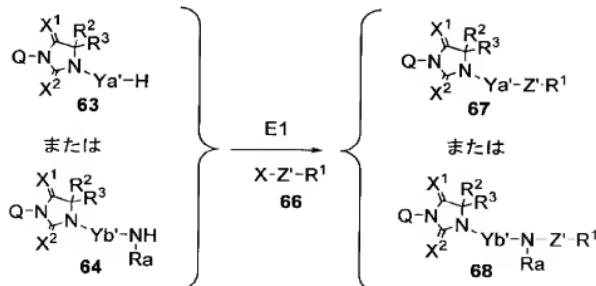
[0167] 第D4工程は、化合物62を製造する別の工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物60と化合物57を反応させることにより達成される。使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等であり、さらに好適には1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、トルエン等である。

[0168] 使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのような炭酸塩、ナトリウムアルコキシド、カリウムt-ブートキシドのような金属アルコキシド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムのような金属水素化物、メチルリチウム、エチルリチウム、n-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化セシウムのような金属水酸化物、ナトリウムアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド類等であり、好適には、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ナトリウムビストリメチルシリルアミド等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-30°C~200°Cであり、好適には-10°C~30°Cである。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間~48時間であり、好適には30分間~24時間である。

[0169] E法は、一般式(I)で表される化合物のうち、下記式中の化合物67、または化合物68を製造する方法である：

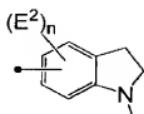
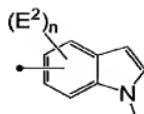
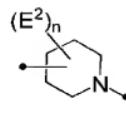
[0170] [化26]

E法



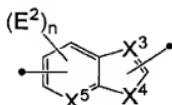
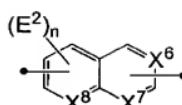
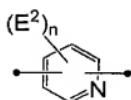
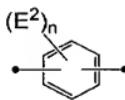
[0171] [式中、Y'a'は、下式：

[0172] [化27]

Ya¹¹Ya¹²Ya¹³

[0173] から選択され、Yb'は、下式：

[0174] [化28]

Yb¹⁴Yb¹⁵Yb¹⁶Yb¹⁷

[0175] から選択され；Z'は基-CO-、-COO-、-CONH-または-SO₂-であり；R¹、R²、R³、Ra、Q、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、X、nおよびE²は既に定義したとおりであり、ただし、R¹は水素原子ではない]。

[0176] 第E1工程は、化合物67または化合物68を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物63または化合物64と、化合物66を反応させることにより達成される。使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ジエチル

エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハログン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等であり、さらに好適にはジクロロメタン、テトラヒドロフラン等である。

[0177] 使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類であり、好適には、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-30°C～200°Cであり、好適には-10°C～80°Cである。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

[0178] F法は、一般式(I)で表される化合物のうち、下記式中の化合物71または化合物72を製造する方法である：

[0179] [化29]

F法



[0180] [式中、 Y_a' 、 Y_b' 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R_a 、 Q 、 X 、 X^1 および X^2 は既に定義したとおりである]。

[0181] F1工程は、化合物71または化合物72を製造する工程で、不活性溶媒中、化合物70又はその反応性誘導体(酸ハライド類(例えば、化合物69など)、混合酸無水物又は活性エステル類)と、化合物63もしくは化合物64またはその酸付加塩を反応させることにより達成される。

[0182] 本反応は、例えば、酸ハライド法、混合酸無水物法、活性エステル法又は縮合法によって行われる。酸ハライド法は、不活性溶媒中、化合物70をハログン化剤(例えば、チオニルクロリド、シュウ酸クロリド、五塩化リン等)と反応させ、酸ハライド(例えば化合物69などの酸クロリド)を製造し、その酸ハライドと化合物63もしくは化合物64又はその酸付加塩を不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下(好適には、存在下)、反応させることにより達成される。使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンのような有機アミン類、重曹、重炭酸カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩であり得、好適には、有機アミン類(特に好適には、トリエチルアミン)である。使用される溶媒は、反応に関与しなければ、特に限定されないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンのような炭化水素系溶媒、ジクロルメタン、1, 2-ジクロルエタン、四塩化炭素のようなハログン化系溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル系溶媒、アセトンのようなケトン系溶媒、N, N-ジメチルアセタミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドンのようなアミド系溶媒、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド系溶媒であり得、好適には、炭化水素系溶媒、ハログン化系溶媒又はエーテル系溶媒であり、更に好適には、エーテル系溶媒(特に好適には、テトラヒドロフラン)である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、ハログン化剤と化合物70との反応及び酸ハライドと化合物63もしくは化合物64又はその酸付加塩との反応とも、通常-20°C～150°Cであり、好適には、ハログン化剤と化合物70との反応は-10°C～50°Cであり、酸ハライドと化合物63もしくは化合物64又はその酸付加塩との反応は0°C～100°Cである。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常15分間～24時間(好適

には、30分間～15時間)である。

[0183] 混合酸無水物法は、ハログノギ酸C₁₋₆アルキル(ここで、C₁₋₆アルキルは、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基を意味する)、ジ(C₁₋₆アルキル)シアノリン酸又はジアリールホスホリルアジドと化合物70を反応させ、混合酸無水物を製造し、その混合酸無水物と化合物63もしくは化合物64又はその酸付加塩を反応させることにより達成される。混合酸無水物を製造する反応は、クロルギ酸メチル、クロルギ酸エチル、クロルギ酸イソブチル、クロルギ酸ヘキシルのようなハログノギ酸C₁₋₆アルキル(好適には、クロルギ酸エチル又はクロルギ酸イソブチル)、ジメチルシアノリン酸、ジユチルシアノリン酸、ジヘキシルシアノリン酸のようなジ(C₁₋₆アルキル)シアノリン酸又はジフェニルリン酸アジド、ジ(p-ニトロフェニル)リン酸アジド、ジナフチルリン酸アジドのようなジアリールリン酸アジド(好適には、ジフェニルリン酸アジド)と化合物70を反応させることにより行われ、好適には、不活性溶媒中、塩基の存在下に行われる。

[0184] 使用される塩基及び不活性溶媒は、本工程の酸ハライド法で使用されるものと同様である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-20℃～50℃(好適には、0℃～30℃)である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常、15分間～24時間(好適には、30分間～15時間)である。

[0185] 混合酸無水物と化合物63もしくは化合物64又はその酸付加塩との反応は、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下(好適には、存在下)で行われ、使用される塩基及び不活性溶媒は、上記の酸ハライド法で使用されるものと同様である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-20℃～50℃(好適には、0℃～30℃)である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常、15分間～24時間(好適には、30分間～15時間)である。また、本方法において、ジ(C₁₋₆アルキル)シアノリン酸又はジアリールリン酸アジドを使用する場合には、塩基の存在下、化合物70と、化合物63もしくは化合物64又はその酸付加塩を直接反応させることもできる。

[0186] 活性エステル化法は、縮合剤(例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール等)の存在下、化合物70を活性エステル化剤(例えば、N-ヒドロキシサクシンイミド、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールのようなN-ヒドロキシ化合物等)と反応させ、活性エステルを製造し、この活性エステルと化合物63もしくは化合物64

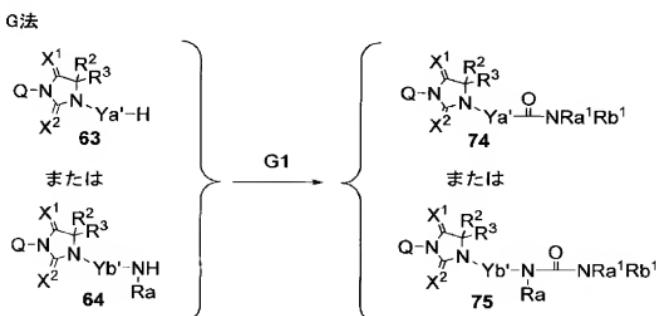
又はその酸付加塩を反応させることにより、達成される。活性エステルを製造する反応は、好適には、不活性溶媒中で行われ、使用される不活性溶媒は、例えば、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、アセトニトリル等であり得、好適にはジクロロメタン、アセトニトリル、酢酸エチル等である。

[0187] 反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、活性エステル化反応では、通常、-20℃～50℃(好適には、-10℃～30℃)であり、活性エステル化合物と化合物63もしくは化合物64又はその酸付加塩との反応では、-20℃～50℃(好適には、-10℃～30℃)である。反応時間は、反応温度等により異なるが、両反応共、通常15分間～24時間(好適には、30分間～15時間)である。

[0188] 縮合法は、縮合剤[例えば、ジシクロヘキシカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、1-(N,N-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩等]の存在下、化合物70と化合物63もしくは化合物64又はその酸付加塩を直接反応させることにより行われる。本反応は、前記の活性エステルを製造する反応と同様に行われる。

[0189] G法は、一般式(I)で表される化合物のうち、下記式中の化合物74または化合物75を製造する方法である：

[0190] [化30]



[0191] [式中、 Y_a' 、 Y_b' 、 R^2 、 R^3 、 Ra 、 Ra^1 、 Rb^1 、 Q 、 X^1 および X^2 は、既に定義したとおりである]。

[0192] 第G1工程は、化合物74または化合物75を製造する工程で、不活性溶媒中、酸の存在下または非存在下、化合物63または化合物64をカルバモイル化剤と反応させることにより達成される。カルバモイル化剤としては、例えば C_{1-6} アルキルイソシアネート、アリールイソシアネート、N, N-ジ(C_{1-6} アルキル)カルバモイルクロリドなどが挙げられる。使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、さらに好適にはテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、アセトニトリル等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、0°C～150°Cであり、好適には10°C～100°Cである。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には20分間～24時間である。

[0193] また、化合物63または化合物64にカルボニル化試薬を反応させ、窒素原子上にクロロカルボニル基が導入された化合物またはイソシアネートへ変換した後に、アミン($HNRa^1Rb^1$)と反応させることにより化合物74または化合物75を製造することができる。ここで、使用されるカルボニル化試薬は、例えば、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾール等であり、好適にはトリホスゲンである。使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類であり、好適には、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等である。使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチル

エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハログン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハログン系溶媒、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等であり、さらに好適にはジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、-30°C～80°Cであり、好適には-10°C～30°Cである。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～24時間であり、好適には20分間～15時間である。

[0194] 特にRa¹およびRb¹が水素原子である化合物74または化合物75を合成する場合に使用されるカルバモイル化剤は、例えば、シアノ酸ナトリウム、シアノ酸カリウム、シアノ酸、ニトロウレア、N-メチル-N-ニトロソウレア、尿素、リン酸カルバモイル等であり、好適にはシアノ酸ナトリウム、シアノ酸カリウム、ニトロウレア等である。その際に使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパンノール、i-プロパンノール、n-ブタノール、sec-ブタノール、t-ブタノール、ベンタノール、ヘキサノール、シクロプロパンノールのようなアルコール類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハログン系溶媒、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセタミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、酢酸エチル、水、アセトニトリル等であり、好適には水、エタノール、クロロホルム等である。使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等であり、好適には塩酸、酢酸等である。酸は使用しても使用しなくてもよいが、使用されるカルバモイル化剤が例えばシアノ酸ナトリウム、シアノ酸カリウム等である場合は使用されるほうが好ましい。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、0°C～200°Cであり、好適には10°C～80°Cである。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

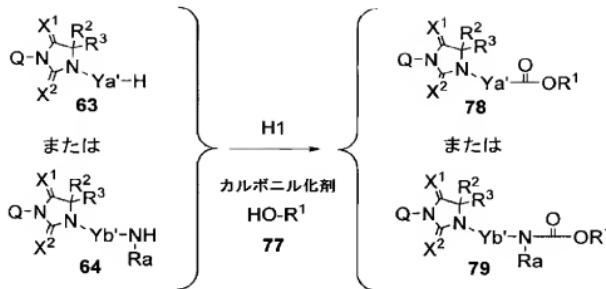
[0195] また、第G1工程は、不活性溶媒中、化合物63または化合物64をトリクロロアセチルイソシアネートと反応させ、得られた生成物を中性活性アルミナ等と反応させることによっても、Ra¹およびRb¹が水素原子である化合物74または化合物75を合成することができる。化合物63または化合物64とトリクロロアセチルイソシアネートとの反応において使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはアセトニトリル、トルエン、ジクロロメタン等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、0°C～200°Cであり、好適には10°C～80°Cである。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

[0196] 中性活性アルミナ等との反応において使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、sec-ブタノール、t-ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、シクロプロパノールのようなアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、酢酸エチル等であり、好適にはメタノール、クロロホルム、酢酸エチル等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、0°C～200°Cであり、好適には10°C～80°Cである。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

[0197] H法は、一般式(I)で表される化合物のうち、下記式中の化合物78または化合物79を製造する方法である：

[0198] [化31]

H法



[0199] [式中、 $Y'a'$ 、 Yb' 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Ra 、 Q 、 X^1 および X^2 は、既に定義したとおりである。

R^1 がBから選択される置換基を含む場合、保護基を有していてもよい]。

[0200] H1工程において、化合物78または化合物79は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物63または化合物64とカルボニル化試薬を反応させた後、さらに化合物77を反応させることにより合成されうる。

[0201] 使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルimidazolijノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等であり、さらに好適にはジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等である。

[0202] 使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類であり、好適には、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン

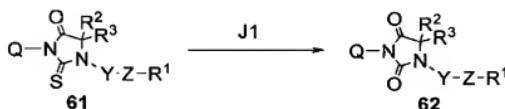
等である。

[0203] 使用されるカルボニル化試薬は、例えば、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾール、クロロギ酸フェニルまたはクロロギ酸p-ニトロフェニル等であり、好適にはトリホスゲン、クロロギ酸フェニルまたはクロロギ酸p-ニトロフェニルである。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、両反応共、-30°C～80°Cであり、好適には-10°C～30°Cである。反応時間は、反応温度等により異なるが、両反応共、通常10分間～24時間であり、好適には20分間～15時間である。

[0204] J法は、一般式(I)で表される化合物のうち、X¹およびX²がOである化合物62を製造する方法である。

[0205] [化32]

J法



[0206] [式中、Q、Y、Z、R¹、R²およびR³は、既に定義したとおりである]。

[0207] 第J1工程は、化合物62を製造する工程で、不活性溶媒中(单一溶媒でも複数の混合溶媒でもよい)、化合物61を酸化剤と反応させることにより達成される。

[0208] 使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハログン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、水等であり、好適には四塩化炭素、アセトニトリルおよび水の混合溶媒等である。

[0209] 使用される酸化剤は、特に限定されないが、例えば、塩素、臭素、ヨウ素、次亜塩素酸、次亜塩素酸ナトリウム、次亜臭素酸カリウム、次亜ヨウ素酸カリウム、塩素酸ナト

リウム、塩素酸カリウム、臭素酸ナトリウム、臭素酸カリウム、ヨウ素酸ナトリウム、ヨウ素酸カリウム、フッ化ペルクロリル、オルト過ヨウ素酸、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、メタ過ヨウ素酸カリウム、N-ブロモアセトアミド、N-ブロモスクシンイミド、N-ブロモフタルイミド、イソシアヌレクロリド、イソシアヌルプロミド、N-ブロモカブロラクタム、1-クロロベンゾトリアゾール、1, 3-ジブロモ-5, 5-ジメチルヒダントイン、ナトリウムN-クロロ-p-トルエンスルホンアミド(クロラミンT)、ナトリウムN-クロロベンゼンスルホンアミド(クロラミンB)、次亜塩素酸t-ブチル、次亜臭素酸t-ブチル、次亜ヨウ素酸t-ブチル、酢酸ヨードシルベンゼン、ヨードシルベンゼンのようなハロゲン類、過マンガン酸カリウム、二酸化マンガン、酢酸マンガン(III)、トリス(アセトニルアセトナイト)マンガン(III)(MTA)、硫酸マンガン(III)、ピロリン酸マンガン(III)のようなマンガン化合物、酸化クロム(IV)、Jones試薬、Sarett試薬、Collins試薬、クロム酸t-ブチルエステル、重クロム酸カリウム、Beckmann混液、重クロム酸ナトリウム、Kiliani試薬、塩化クロミル、酢酸クロミル、ピリジニウムクロロクロメート(PCC)ピリジニウムジクロメート(PDC)のようなクロム酸、四酢酸鉛、四安息香酸鉛、鉛丹、酸化鉛(iV)、二酸化鉛のような鉛化合物、酢酸水銀(II)、トリフルオロ酢酸水銀(II)、無水硝酸水銀(II)、酸化水銀(II)のような水銀化合物、過安息香酸t-ブチル、過酢酸t-ブチル、t-ブチルヒドロペルオキシド、t-アミルヒドロペルオキシド、ジベンゾイルペルオキシド、ジ-p-ニトロベンゾイルペルオキシド、ジ-p-クロロベンゾイルペルオキシドのような有機酸化物、過安息香酸、メタクロロ過安息香酸、p-ニトロ過安息香酸、モノペルオキシタル酸、過ギ酸、過酢酸、トリフルオロ過酢酸、ペルオキシラウリン酸、窒素酸化物:硝酸、亜硝酸、塩化ニトロシル、亜酸化窒素、三酸化二窒素、四酸化二窒素、ニトロソジスルホン酸カリウム(Fremy塩)のような有機過酸、2, 3-ジクロロ5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン(DDQ)、テトラクロロ-1, 2-ベンゾキノン(o-クロラニル)、テトラクロロ-1, 4-ベンゾキノン(クロラニル)のようなキノン類、亜硝酸エチル、亜硝酸n-ブチル、亜硝酸イソアミルのような亜硝酸アルキル、酸化銀(I)、硝酸銀、炭酸銀(Fetizon試薬)のような銀化合物、塩化銅(I)、塩化銅(II)、酢酸銅、酸化銅(II)、硫酸銅-ビリジンのような銅化合物、塩化鉄(III)、フェリシアン化カリウム、硫酸鉄(III)のような鉄化合物、塩化ルテニウム(III)-メタ過ヨウ素酸ナトリウム、過酸

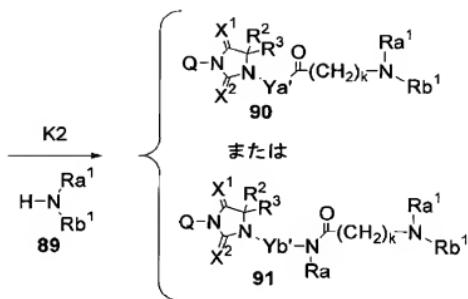
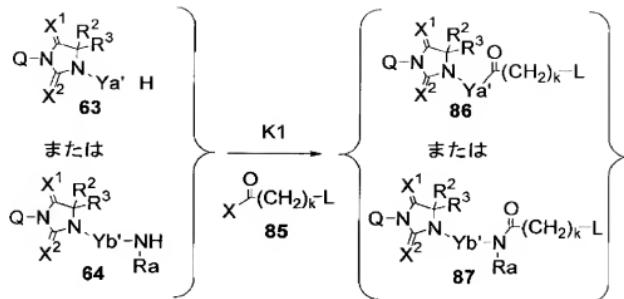
化水素、ジメチルスルホキシド、酸素等であり得、好適には塩素、臭素、ヨウ素、次亜塩素酸、次亜塩素酸ナトリウム、次亜臭素酸カリウム、次亜ヨウ素酸カリウム、塩素酸ナトリウム、塩素酸カリウム、臭素酸ナトリウム、臭素酸カリウム、ヨウ素酸ナトリウム、ヨウ素酸カリウム、フッ化ペルクロリル、オルト過ヨウ素酸、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、メタ過ヨウ素酸カリウム、N-ブロモアセトアミド、N-ブロモスルシンイミド、N-ブロモフタルイミド、イソシアヌルクロリド、イソシアヌルブロミド、N-ブロモカブロラクタム、1-クロロベンゾトリアゾール、1, 3-ジブロモ-5, 5-ジメチルヒダントイン、ナトリウムN-クロロ-p-トルエンスルホンアミド(クロラミンT)、ナトリウムN-クロロベンゼンスルホンアミド(クロラミンB)、次亜塩素酸t-ブチル、次亜臭素酸t-ブチル、次亜ヨウ素酸t-ブチル、酢酸ヨードシリベンゼン、ヨードシリベンゼンのようなハロゲン類、過マンガン酸カリウム、二酸化マンガン、酢酸マンガン(III)、トリス(アセトニルアセトナイト)マンガン(III)(MTA)、硫酸マンガン(III)、ピロリン酸マンガン(III)のようなマンガン化合物、塩化ルテニウム(III)ーメタ過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素、ジメチルスルホキシド、酸素等であり、さらに好適には過マンガン酸カリウム、塩化ルテニウム(III)ーメタ過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素、ジメチルスルホキシド、酸素等である。

[0210] 反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-30°C~100°Cであり、好適には0°C~50°Cである。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間~48時間であり、好適には30分間~24時間である。

[0211] K法は、一般式(I)で表される化合物のうち、下記式中の化合物90または化合物91を製造する方法である。

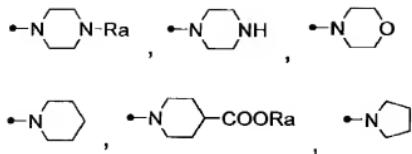
[0212] [化33]

K法



[0213] [式中、Lは脱離基であり例えば臭素原子、塩素原子などのハロゲン原子が含まれ、
kは1~5の整数であり、 Y_a' 、 Y_b' 、 R^2 、 R^3 、 R_a 、 Ra^1 、 Ra^2 、 Q 、 X 、 X^1 および X^2 は、既に定義したとおりであり、既に定義されたとおり Ra^1 および Rb^1 は結合する窒素原子と一緒にになって、例えば下式:]

[0214] [化34]



[0215] などの含窒素ヘテロ環式を形成する]

K1工程において、化合物86または化合物87は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物63または化合物64と化合物85を反応させることにより調製されうる。

[0216] 使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメキシエタンのようなエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒；シクロヘキサン；ジメチルスルホキシド；ジメチルアセトアミド；ジメチルイミダゾリジノン；ジメチルホルムアミド；N-メチルピロリドン；アセトニトリル等であり、好適にはジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメキシエタンのようなエーテル系溶媒；ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等であり、さらに好適にはジクロロメタン、テトラヒドロフラン等である。

[0217] 使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類であり、好適には、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-30°C～100°Cであり、好適には-10°C～50°Cである。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

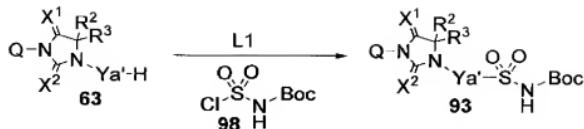
[0218] K2工程は、化合物90および化合物91を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下、化合物86、化合物87および化合物88と化合物89を反応させることにより達成される。使用される不活性溶媒は、反応に關与しなければ特に

限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハログン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメキシエタンのようなエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒；シクロヘキサン；ジメチルスルホキシド；ジメチルアセトアミド；ジメチルイミダゾリジノン；ジメチルホルムアミド；N-メチルピロリドン；アセトニトリル等であり、好適にはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハログン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメキシエタンのようなエーテル系溶媒；ジメチルアセトアミド；ジメチルホルムアミド；N-メチルピロリドン等であり、さらに好適にはジクロロメタン、テトラヒドロフラン等である。使用されるすれば塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類であり、好適には、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-30°C～10°Cであり、好適には-10°C～50°Cである。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

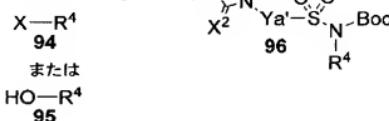
[0219] L法は、一般式(I)で表される化合物のうち、下記式中の化合物97を製造する方法である：

[0220] [化35]

L法



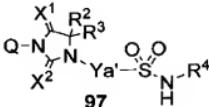
2



HO—R⁴

6

L3



[0221] [式中、 R^4 は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリールアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル基であり、 Y_4' 、 R^2 、 R^3 、 Q 、 X^1 および X^2 は、既に定義したとおりである]。

[0222] L1工程において、化合物93は、不活性溶媒中、塩基の存在下、クロロスルホニルイソシアネートと一ブタノールとを反応させることにより調製される化合物98と、化合物63を反応させることにより製造される。

[0223] 化合物98を製造する反応で使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメキシエタンのようなエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンの

ような芳香族系溶媒;シクロヘキサン;ジメチルスルホキシド;ジメチルアセトアミド;ジメチルイミダゾリジノン;ジメチルホルムアミド;N-メチルピロリドン;アセトニトリル等であり、好適にはジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハログン系溶媒;ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒;ジメチルアセトアミド;ジメチルホルムアミド;N-メチルピロリドン等であり、さらに好適にはジクロロメタン、テトラヒドロフラン等である。

[0224] 使用されるとすれば塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類であり、好適には、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等である。

[0225] 化合物98と化合物63の反応で使用される不活性溶媒および塩基は、化合物98を製造する反応と同様である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、両反応とも通常、-30°C～100°Cであり、好適には-10°C～50°Cである。反応時間は、反応温度等により異なるが、両反応とも通常5分間～24時間であり、好適には10分間～12時間である。

[0226] L2工程は、化合物96を製造する工程で、例えば、アルキルハライドなどを用いるアルキル化、又はアルキルアルコールなどを用いる光延反応を利用して行うことができる。

[0227] アルキル化法は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物93と化合物94を反応させることにより達成される。使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒;ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハログン系溶媒;ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒;シクロヘキサン;ジメチルスルホキシド;ジメチルアセトアミド;ジメチルイミダゾリジノン;ジメチルホルムアミド;N-メチルピロリドン;アセトニトリル等であり、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒;ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等であり、さらに好適にはテトラヒドロフラン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド

等である。

[0228] 使用される塩基は、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムのような炭酸塩；ナトリウムアルコキンド、カリウムt-ブトキシドのような金属アルコキシド；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムのような金属水素化物；メチルリチウム、エチルリチウム、n-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化セシウムのような金属水酸化物；ナトリウムアミド、カリウムビストリメチルシリラミド、ナトリウムビストリメチルシリラミド、リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンのようなアミン類等であり、好適には炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムのような炭酸塩；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムのような金属水素化物等であり、さらに好適には炭酸カリウム、水素化ナトリウム等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-30°C～100°Cであり、好適には0°C～50°Cである。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

[0229] 光延反応を利用して、不活性溶媒中、光延試薬の存在下、化合物93と化合物95を反応させることによりアルキル化を行うことができる。使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒；シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒等であり、さらに好適にはテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン等である。

[0230] 使用される光延試薬は、例えば、アゾジカルボン酸ジエチルエステル、アゾジカル

ポン酸ジベンジルエステル、アゾジカルポン酸ジイソプロピルエステル、アゾジカルポン酸ジメチルエステル、N, N, N', N'—テトライソプロピルアゾジカルボキサミド、1, 1'—(アゾジカルボニル)ジペペリジン、N, N, N', N'—テトラメチルアゾジカルボキサミド、1, 6—ジメチル—1, 5, 7—ヘキサヒドロ—1, 4, 6, 7—テトラゾシン—2, 5—ジオンのようなアゾジカルポン酸類と、トリフェニルホスフィン、トリ—n—オクチルホスフィン、トリ—n—ヘキシルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ—n—ブチルホスフィン、ジシクロヘキシルフェニルホスフィン、ジエチルフェニルホスフィン、4—(ジメチレアミノ)フェニルジフェニルホスフィン、ジフェニル—2—ピリジルホスフィンなどのホスフィン類との組み合わせ、または、(シアノメチレン)トリブチルホスホラン、(シアノメチレン)トリメチルホスホランなどのホスホラン類等であり、好適にはアゾジカルポン酸ジエチルエステルとトリフェニルホスフィンとの組み合わせ、1, 6—ジメチル—1, 5, 7—ヘキサヒドロ—1, 4, 6, 7—テトラゾシン—2, 5—ジオンとトリ—n—ブチルホスフィンとの組み合わせ、(シアノメチレン)トリブチルホスホラン、(シアノメチレン)トリメチルホスホラン等である。

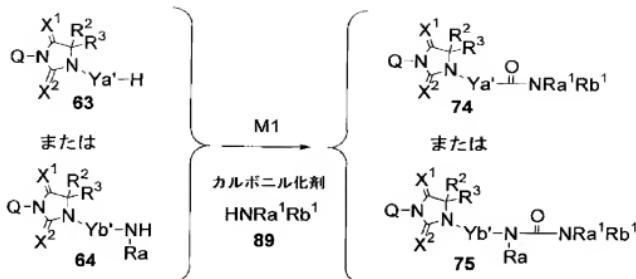
[0231] 反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、−30°C～150°Cであり、好適には0°C～100°Cである。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

[0232] L3工程は、保護基であるt—ブトキシカルボニル基を脱保護し化合物97を製造する工程で、例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis 2nd edition”, Theodora W. Green, John Wiley & Sons, Inc., 1991等を参照することにより当業者に周知の方法で行うことができる。

[0233] M法は、一般式(I)で表される化合物のうち、下記式中の化合物74または化合物75を製造する方法である：

[0234] [化36]

M法



[0235] [式中、 $\text{Y}\text{a}'$ 、 $\text{Y}\text{b}'$ 、 R^2 、 R^3 、 Ra 、 Ra^1 、 Rb^1 、 Q 、 X^1 および X^2 は、既に定義したとおりである]。

[0236] M1工程において、化合物74または化合物75は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物63または化合物64とカルボニル化試薬を反応させた後、さらに化合物89を反応させることにより合成されうる。

[0237] 使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等であり、さらに好適にはジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等である。

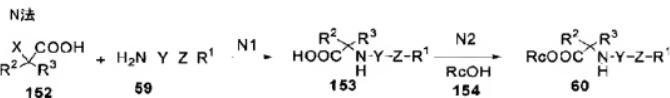
[0238] 使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類であり、好適には、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン

等である。

[0239] 使用されるカルボニル化試薬は、例えば、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾール、クロロギ酸フェニル、クロロギ酸p-ニトロフェニル等であり、好適にはトリホスゲン、クロロギ酸フェニル、クロロギ酸p-ニトロフェニル等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、両反応共、-30°C～80°Cであり、好適には-10°C～30°Cである。反応時間は、反応温度等により異なるが、両反応共、通常10分間～24時間であり、好適には20分間～15時間である。

[0240] 本発明の化合物を合成するための中間体である化合物60は、以下に示すN法によつても製造されうる。

[0241] [化37]



[0242] [式中、X、Y、Z、R¹、R²、R³およびRcは既に定義したとおりである]。

[0243] 第N1工程は、化合物153を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物152と化合物59を反応させることにより達成される。

[0244] 使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等であり、さらに好適にはジオキサン、テトラヒドロフラン等である。

[0245] 使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジン

のようなアミン類であり、好適には、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等である。

[0246] 反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、0°C～100°Cであり、好適には10°C～70°Cである。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～24時間であり、好適には20分間～15時間である。

[0247] 第N2工程は、化合物60を製造する工程で、不活性溶媒中、化合物153又はその反応性誘導体(酸ハライド類、混合酸無水物又は活性エステル類)と、化合物154を反応させることにより達成されるか、または化合物153とジアゾアルカン化合物を反応させることにより達成される。

[0248] 本反応は、例えば、酸ハライド法、混合酸無水物法、活性エステル法又は縮合法によって行われる。酸ハライド法は、不活性溶媒中、化合物153をハログン化剤(例えば、チオニルクロリド、シュウ酸クロリド、五塩化リン等)と反応させ、酸ハライドを製造し、その酸ハライドと化合物154を不活性溶媒中(または化合物154そのものを溶媒として用い)、反応させることにより達成される。

[0249] 使用される溶媒は、反応に閲与しなければ、特に限定されないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンのような炭化水素系溶媒、ジクロルメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハログン化系溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル系溶媒、アセトンのようなケトン系溶媒、N, N-ジメチルアセタミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドンのようなアミド系溶媒、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド系溶媒であり得、好適には、炭化水素系溶媒、ハログン化系溶媒又はエーテル系溶媒であり、更に好適には、エーテル系溶媒(特に好適には、テトラヒドロフラン)である。

[0250] 反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、ハログン化剤と化合物153との反応及び酸ハライドと化合物154との反応とも、通常-20°C～150°Cであり、好適には0°C～100°Cである。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常15分間～100時間(好適には、30分間～80時間)である。

[0251] 混合酸無水物法は、ハログノギ酸C₁₋₆アルキル(ここで、C₁₋₆アルキルは、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基を意味する)、ジ(C₁₋₆アルキル)シアノリン

酸又はジアリールホスホリルアジドと化合物153を反応させ、混合酸無水物を製造し、その混合酸無水物と化合物154を反応させることにより達成される。混合酸無水物を製造する反応は、クロルギ酸メチル、クロルギ酸エチル、クロルギ酸イソブチル、クロルギ酸ヘキシルのようなハロゲノギ酸C₁₋₆アルキル(好適には、クロルギ酸エチル又はクロルギ酸イソブチル)と化合物153を反応させることにより行われ、好適には、不活性溶媒中、塩基の存在下に行われる。

[0252] 使用される塩基及び不活性溶媒は、本工程の酸ハライド法で使用されるものと同様である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-20°C～50°C(好適には、0°C～30°C)である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常、15分間～24時間(好適には、30分間～15時間)である。

[0253] 混合酸無水物と化合物154との反応は、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下(好適には、存在下)で行われ、使用される塩基及び不活性溶媒は、上記の酸ハライド法で使用されるものと同様である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-20°C～50°C(好適には、0°C～30°C)である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常、15分間～24時間(好適には、30分間～15時間)である。

[0254] 活性エステル化法は、縮合剤(例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール等)の存在下、化合物153を活性エステル化剤(例えば、N-ヒドロキシサクシンイミド、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールのようなN-ヒドロキシ化合物等)と反応させ、活性エステルを製造し、この活性エステルと化合物154を反応させることにより、達成される。活性エステルを製造する反応は、好適には、不活性溶媒中で行われ、使用される不活性溶媒は、例えば、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒、ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、アセトニトリル等であり得、好適にはジクロロメタン、アセトニトリル、酢酸エチル等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、活性エステル化反応では、通常、-20°C～50°C(好適には、-10°C～30°C)であり、活性エステル化合物と化合物154との反応では、-20°C～50°C(好適には、-10°C～30°C)である。反応時間は、反応温度等により異なるが、両反応共、通常15分間～24時間(好適には、30分間～15時間)である。

[0255] 縮合法は、縮合剤[例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、1-(N,N-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩等]の存在下、化合物153と化合物154を直接反応させることにより行われる。本反応は、前記の活性エスチルを製造する反応と同様に行われる。

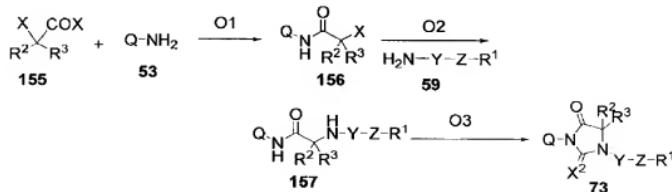
[0256] 化合物153とジアゾアルカン化合物との反応において使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒等であり、さらには好適にはジエチルエーテル、ジクロロメタン等である。

[0257] 反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、0℃～100℃であり、好適には10℃～70℃である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常5分間～24時間であり、好適には10分間～15時間である。

[0258] O法は、一般式(I)で表される化合物のうち、下記式中の化合物73を製造する方法である：

[0259] [化38]

9法



[0260] [式中、Q、X、Y、Z、R¹、R²およびR³は既に定義したとおりである]。

[0261] 第O1工程は、化合物156を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物155と化合物53を反応させることにより達成される。

[0262] 使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒等であり、さらに好適にはジエチルエーテル、ジクロロメタン等である。

[0263] 使用される塩基は、例えば、ナトリウムアルコキシド、カリウムt-ブロトキシドのような金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムのような金属水素化物、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化セシウムのような金属水酸化物、ナトリウムアミド、カリウムビストリメチルシリラミド、ナトリウムビストリメチルシリラミド、リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのような炭酸塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウニデンゼン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類等であり、好適には炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのような炭酸塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウニデンゼン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類等であり、さらに好適には炭酸カリウム、ジイソプロピルエチルアミン等である。

[0264] 反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、0℃～100℃であり、好適には10℃～70℃である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常5分間～24時間であり、好適には10分間～18時間である。

[0265] 第O2工程は、化合物157を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下、化

合物156と化合物59を反応させることにより達成される。

[0266] 使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒等であり、さらに好適にはテトラヒドロフラン等である。

[0267] 使用される塩基は、例えば、ナトリウムアルコキシド、カリウムt-ブロトキシドのような金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムのような金属水素化物、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化セシウムのような金属水酸化物、ナトリウムアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのような炭酸塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウニデンゼン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類等であり、好適にはナトリウムアルコキシド、カリウムt-ブロトキシドのような金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムのような金属水素化物等であり、さらに好適には水素化ナトリウム等である。

[0268] 反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、0°C～100°Cであり、好適には10°C～70°Cである。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常5分間～24時間であり、好適には10分間～10時間である。

[0269] 第O3工程は、化合物73を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物157とチオカルボニル化剤を反応させることにより達成される。

[0270] 使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル

系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒等であり、さらに好適にはテトラヒドロフラン等である。

[0271] 使用される塩基は、例えば、ナトリウムアルコキシド、カリウムt-ブロトキシドのような金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムのような金属水素化物、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化セシウムのような金属水酸化物、ナトリウムアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、リチウムジイソプロピルアミドのような金属アミド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのような炭酸塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウニデンゼン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類等であり、好適にはナトリウムアルコキシド、カリウムt-ブロトキシドのような金属アルコキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムのような金属水素化物等であり、さらに好適には水素化ナトリウム等である。

[0272] 使用されるカルボニル化剤は、例えば、クロロギ酸フェニル、ホスゲン、ジホスゲン、トリホスゲン、カルボニルジイミダゾールなどである。

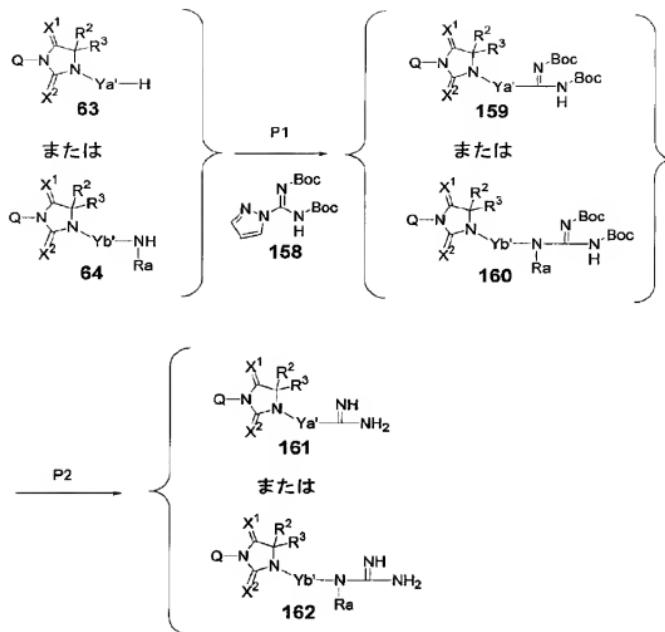
[0273] 使用されるチオカルボニル化剤は、例えば、フェニルクロロチオノホルメート、チオホスゲン、チオカルボニルジイミダゾール等であり、好適にはフェニルクロロチオノホルメート等である。

[0274] 反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、0°C～100°Cであり、好適には10°C～70°Cである。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常5分間～24時間であり、好適には10分間～10時間である。

[0275] P法は、一般式(I)で表される化合物のうち、下記式中の化合物161または化合物162を製造する方法である：

[0276] [化39]

P法

[0277] [式中、Ya'、Yb'、R²、R³、Ra、Q、X¹およびX²は、既に定義したとおりである]。

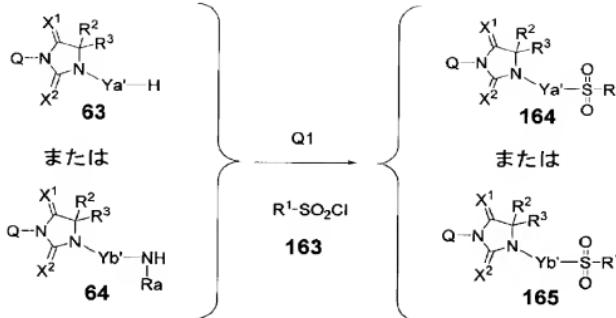
[0278] 第P1工程は、化合物159または化合物160を製造する工程で、不活性溶媒中、酸の存在下、化合物63または化合物64と化合物158を反応させることにより達成される。

[0279] 使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハ

ロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル等であり、好適にはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒、ジメチルアセトアミド等であり、さらに好適にはジメチルアセトアミド等である。

- [0280] 使用される酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸のような無機酸、蟻酸、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、コハク酸、マロン酸、クエン酸、グルコン酸、マンデル酸、安息香酸、サリチル酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、プロピオン酸、グルタル酸のような有機酸等であり、好適には酢酸、トリフルオロ酢酸等である。
- [0281] 反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、0°C～100°Cであり、好適には10°C～70°Cである。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常5分間～24時間であり、好適には10分間～10時間である。
- [0282] 第P2工程は、保護基であるt-ブロキシカルボニル基を脱保護し化合物161または化合物162を製造する工程で、例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis 2nd edition”, Theodora W. Green, John Wiley & Sons, Inc., 1991等を参照することにより当業者に周知の方法で行うことができる。
- [0283] Q法は、一般式(I)で表される化合物のうち、下記式中の化合物164または化合物165を製造する方法である：
- [0284] [化40]

Q法



[0285] [式中、 $\text{Y}\alpha'$ 、 $\text{Y}\beta'$ 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Q 、 X^1 および X^2 は、既に定義したとおりであり、但し、ここでの R^1 は水素原子、水酸基ではなく、 R^1 がBより選択される置換基を含む場合には、保護基を有していてもよい]。

[0286] 第Q1工程は、化合物164または化合物165を製造する工程で、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物63または化合物64と化合物163を反応させることにより達成される。

使用される不活性溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、キノリン、クロロベンゼンのような芳香族系溶媒；シクロヘキサン；ジメチルスルホキシド；ジメチルアセトアミド；ジメチルイミダゾリジノン；ジメチルホルムアミド；N-メチルピロリドン；アセトニトリル等であり、好適にはジクロロメタン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル系溶媒；ジメチルアセトアミド；ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等であり、さらに好適にはジクロロメタン、テトラヒドロフラン等である。

[0287] 使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-

ジアザビシクロ[5. 4. 0]—7—ウンデセン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ピラジンのようなアミン類であり、好適には、トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン等である。反応温度は、溶媒の種類等により異なるが、通常、-30°C～100°Cであり、好適には-10°C～50°Cである。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常10分間～48時間であり、好適には30分間～24時間である。

[0288] 前記A法～Q法の各工程において、保護及び脱保護の必要な基が存在する場合は、各々の基について、当業者に周知の方法で、保護及び脱保護を行うことができる。保護及び脱保護にあたっては、例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis 2nd edition”, Theodora W. Green, John Wiley & Sons, Inc., 1991等を参照することができる。

[0289] 本発明の化合物の製造方法は、上記の方法に制限されない。発明の化合物は、例えばA法～Q法に含まれる工程を適宜組み合わせることによっても合成することができる。

実施例

[0290] 以下、本発明の好適な実施例についてさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0291] NMRは、核磁気共鳴装置 Mercury300 (varian製)、ECP-400 (JEOL製) またはEX 270 (JEOL製) を用いて測定した。また質量分析は、質量分析装置LCQ Classic (Thermo Electron製)、ZQ2000 (Waters製) またはQP5050A (島津製作所製) を用いて測定した。さらに、薄層クロマトグラフィー法におけるRF値は、シリカゲルプレート Silica gel 60F₂₅₄ (Merck製) またはNHプレート (富士シリシア化学製) を用いて測定した。また、LC/MSは以下の装置および分析条件により保持時間(以下、RTとも称す)の測定および質量分析を行った。なお、実施例1～82, 84～95においては条件A、実施例83においては条件Bで測定を行った。

条件A

システム:LC/PDA/MS[HP1100 (Agilent Technologies製) /TSP U V6000 (Thermo Electron製) /LCQ Classic]

カラム:Cadenza CD-C18 3.0x30mm (Imtakt製)

カラム温度:35°C

流速:1mL/分

移動相A: H_2O (0.05%TFA)

移動相B:MeCN(0.05%TFA)

グラジェント方法:%B;5-100(9.5分)-100(2.5分)

PDA範囲:210-400nm

インジェクション量:5 μ L

条件B

システム:LC/PDA[Alliance2690(Waters製)/2996(Waters製)]

カラム:Inertsil ODS-3 4.6x150mm(GL Science製)

カラム温度:室温

流速:1mL/分

移動相A: H_2O (10mMAcONH4)

移動相B:MeOH

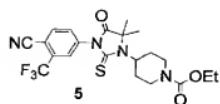
グラジェント方法:%B;5-5(1分)-100(19分)-100(5分)

PDA範囲:230-400nm

インジェクション量:10 μ L

[実施例1]

[0293] [化41]



[0294] (第1工程)

[0295] [化42]

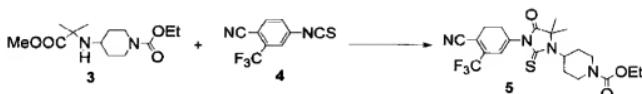


[0296] 化合物2(5.0g)をメタノール(20mL)に溶解し、化合物1(10.5g)および炭酸水素ナトリウム(4.9g)を加え、封管中アルゴン雰囲気下において100°Cにて36時間攪拌した。放冷後、反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、酢酸エチル)で精製し、目的化合物(化合物3)2.2g(収率28%)を得た。

[0297] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ : 1. 25(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1. 31(6H, s), 1. 60—1. 80(4H, m), 2. 45—2. 60(1H, m), 2. 70—2. 88(2H, m), 3. 70(3H, s), 3. 95—4. 20(3H, m), 4. 11(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$)。

[0298] Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒;酢酸エチル):0.37。
(第2工程)

[0299] [化43]



[0300] 化合物3(2.2g)を1,2-ジクロロエタン(81mL)に溶解し、化合物4(2.1g)およびジメチルアミノピリジン(1.48g)を加え、窒素雰囲気下100°Cにて1時間攪拌した。放冷後、反応液をジクロロメタンにて希釈し、10%クエン酸水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製し、目的化合物(化合物5)3.47g(収率91%)を得た。

[0301] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ : 1. 28(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1. 64(6H, s), 1. 78—1. 90(2H, m), 2. 55—2. 90(4H, m), 4. 10—4. 45(5H, m), 7. 72(1H, dd, $J=1.7, 8.2\text{Hz}$), 7. 84(1H, s), 7. 95(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$)。

[0302] MS (ESI) m/z : 468. 9 ($[M+H]^+$)。

[0303] Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:2):0. 38。

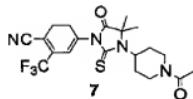
[0304] 実施例1と同様な方法により以下の化合物を合成した。

[0305] [表1]

実施例番号	構造	データ
2		MS(ESI) m/z : 435.0 ($[M+H]^+$) RT: 5.99min
3		MS(ESI) m/z : 449.1 ($[M+H]^+$) RT: 6.17min

[0306] [実施例4]

[0307] [化44]



[0308] (第1工程)

[0309] [化45]



[0310] 化合物5(3. 47g)をジオキサン(100mL)に溶解し、10N塩酸(200mL)を加え、終夜加熱還流した。放冷後、反応液に氷冷下10N水酸化ナトリウム水溶液を加え反応液のpHを約10とした。酢酸エチルにて抽出し、有機層を饱和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ

一(展開溶媒、クロロホルム:メタノール:アンモニア水 = 10:1:0.1)で精製し、目的化合物(化合物6)2.2g(収率75%)を得た。

[0311] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ : 1.64(6H, s), 1.75–1.90(2H, m), 2.60–2.80(4H, m), 3.18–3.32(2H, m), 4.00–4.18(1H, m), 7.73(1H, dd, $J=1.7, 8.2\text{ Hz}$), 7.84(1H, s), 7.94(1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$)。

[0312] MS (ESI) m/z: 397, 1 ($[M + H]^+$).

[0313] Rf値(NHプレート、展開溶媒;クロロホルム:メタノール=30:1):0.52。
(第2工程)

[0314] [化46]



[0315] 化合物6(36mg)をジクロロメタン(1mL)に溶解し、窒素雰囲気下塩化アセチル(0.077mL)およびトリエチルアミン(0.015mL)を加え、1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルを加え、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィー(シリカゲルプレート、展開溶媒:クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、目的化合物(化合物7)30mg(収率76%)を得た。

[0316] Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒:クロロホルム:メタノール=20:1):0.32。

[0317] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ : 1. 64(6H, s), 1. 82–1. 98(2H, m), 2. 14(3H, s), 2. 52–2. 88(3H, m), 3. 09–3. 21(1H, m), 3. 92–4. 02(1H, m), 4. 08–4. 25(1H, m), 4. 80–4. 90(1H, m), 7. 72(1H, dd, J =1. 7, 8. 1Hz), 7. 84(1H, split, s), 7. 95(1H, d, J =8. 1Hz).

[0318] MS(ESI)m/z:439.1([M+H]⁺).

[0319] 実施例4と同様な方法により、以下の化合物を合成した。

〔0320〕〔表2〕

[0321] 実施例23第1工程および実施例4と同様な方法により、化合物5から以下の化合物を合成した。

[0322] [表3]

実施例番号	構造	データ
1.0		MS(ESI) m/z 487.1 ([M+H] ⁺) RT: 5.52min
1.1		MS(ESI) m/z 467.2 ([M+H] ⁺) RT: 5.59min
1.2		MS(ESI) m/z 417.2 ([M+H] ⁺) RT: 4.72min

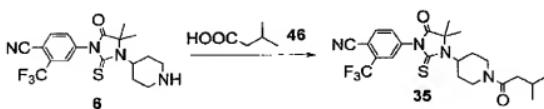
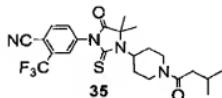
[0323] 実施例4第2工程と同様な方法により、化合物33から以下の化合物を合成した。

[0324] [表4]

実施例番号	構造	データ
13		mp: 155-157 °C Rf 値(シリカゲルプレート、展開溶媒；クロロホルム：メタノール=100:1): 0.35 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, J =7 Hz), 1.61 (6H, s), 4.25 (2H, q, J =7 Hz), 6.97 (1H, dd, J =8, 2 Hz), 7.23 (1H, s), 7.47 (1H, d, J =8 Hz), 7.94 (1H, d, J =8 Hz), 8.03 (1H, d, J =8 Hz), 8.18 (1H, s), 8.29 (1H, s) MS(ESI) m/z 495 ([M+H] ⁺)

〔0325〕〔寒施例14〕

[0326] [化47]



[0327] 化合物6(20mg)をジメチルホルムアミド(1mL)に溶解し、0°Cにて化合物46(0.066mL)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(9.3mg)および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(11.7mg)を加え、0°Cにて10分間、室温にて4時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および

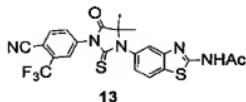
飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィー(シリカゲルプレート、展開溶媒;クロロホルム:メタノール=100:1)で精製し、目的物(化合物35)4.6mg(収率19%)を得た。

[0328] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ : 0. 99(6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1. 63(6H, s) 1. 80–1. 95(2H, m), 2. 07–2. 28(3H, m), 2. 50–2. 85(3H, m), 3. 03–3. 15(1H, m), 3. 99–4. 25(2H, m), 4. 80–4. 93(1H, m), 7. 71(1H, split d, $J=8.3\text{Hz}$), 7. 83(1H, split s), 7. 95(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)。

[0329] $\text{MS}(\text{ESI})\text{m/z:}481.0([\text{M}+\text{H}]^+)$ 。

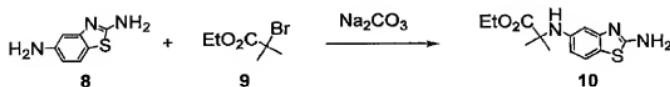
[実施例15]

[0330] [化48]



[0331] (第1工程)

[0332] [化49]



[0333] 窒素雰囲気下、化合物8(28.1g)、化合物9(76mL)および炭酸ナトリウム(54g)のN,N-ジメチルアセトアミド(200mL)混合溶液を120°Cで17時間加熱還流した。室温まで冷却させて酢酸エチルを加え、ろ過をして減圧下溶媒を濃縮した。さらに、水を加えて酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1~1:0)を用いて精製し、目的化合物(化合物10)47.5g(収率100%)を得た。

[0334] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.30 (1H, d), 7.26 (1H, s), 6.81 (1H, d), 6.47 (1H, q), 5.22 (2H, s), 4.20-4.08 (2H, m), 1.59 (6H, s), 1.28-1.21 (3H, m).

(第2工程)

[0335] [化50]



[0336] 窒素雰囲気下、化合物10(45.7g)およびピリジン(27g)をジクロロメタン(438mL)に溶解し、-10°Cに冷却させて、塩化アセチル(20.0g)をゆっくり加えて0°Cで1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルにて再結晶して目的化合物(化合物11)37g(収率68%)を得た。

[0337] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 12.12(1H, s), 7.56(1H, d), 6.65(1H, d), 6.59(1H, q), 6.05(1H, s), 4.16(2H, q), 2.16(3H, s), 1.47(6H, s), 1.19(3H, t).

(第3工程)

[0338] [化51]



[0339] 窒素雰囲気下、化合物11(29. 97g)、化合物12(27. 66g)およびジメチルアミノピリジン(17. 09g)をトルエン(341mL)に溶解し100°Cで12時間加熱還流した。室温まで冷却させて酢酸エチルを加え、10% クエン酸水溶液で洗浄した。有機層を

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルを用いて再結晶して目的化合物(化合物13) 32.74g(収率70%)を得た。

[0340] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6)$ δ: 12.48(1H, s), 8.39(1H, d), 8.31(1H, d), 8.16-8.06(2H, m), 7.30(1H, q), 2.23(3H, s), 1.60(6H, s).

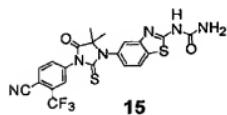
〔0341〕 実施例15と同様な方法により以下の化合物を合成した。

〔0342〕〔表5〕

実施例番号	構造	データ
1 6		MS(ESI) m/z 469.9([M+H] ⁺) RT: 5.60min
1 7		MS(ESI) m/z 465.9([M+H] ⁺) RT: 5.27min

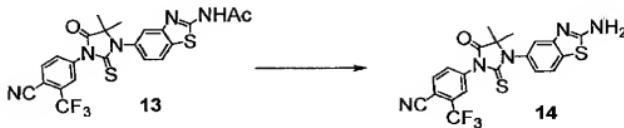
〔0343〕〔実施例18〕

[0344] [化52]



[0345] (第1工程)

[0346] [化53]



[0347] 化合物13(38.85g)をジオキサン(777mL)に溶解し、conc. HCl(233.1mL)

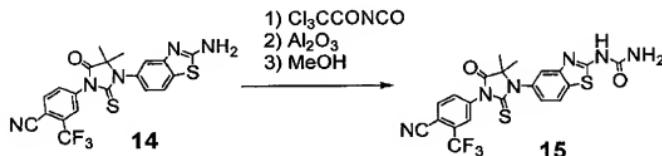
を加えて100°Cで2時間加熱還流した。室温まで冷却させて、水を加えた後、2N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpHを10に調節して、酢酸エチルにて抽出して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルを用いて再結晶して目的化合物(化合物14)29.29g(収率82%)を得た。

[0348] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.39(1H, d), 8.31(1H, d), 8.10(1H, q), 7.81(1H, d), 7.68(2H, s), 7.30(1H, d), 6.99(1H, q), 1.53(6H, s)。

[0349] MS (ESI)m/z:462.1([M+H] $^+$)。

(第2工程)

[0350] [化54]



[0351] 窒素雰囲気下、化合物14(29.26g)をアセトニトリル(308mL)とトルエン(920mL)の混合溶媒に溶解し、0°Cに冷却して、トリクロロアセチルイソシアネート(15.74mL)を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下で濃縮して、 Al_2O_3 (977g)と酢酸エチル(500mL)を加えて40°Cで2時間攪拌した。さらに、クロロホルム:メタノール=1:5の混合溶液(100mL)を加えて40°Cで2時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過してメタノール4Lで洗浄し、減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、酢酸エチル:n-ヘキサン, 1:3~1:0)を用いて精製し、酢酸エチル-ジエチルエーテルを用いて再結晶して目的化合物(化合物15)24.73g(収率77%)を得た。

[0352] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 10.87(1H, s), 8.40(1H, d), 8.32(1H, s), 8.12-8.03(2H, m), 7.62(1H, d), 7.19(1H, q), 6.73(2H, brs), 1.55(6H, s)。

[0353] MS (ESI)m/z:505.1([M+H] $^+$)。

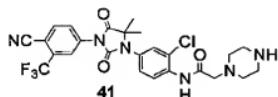
〔0354〕 寒施例18と同様な方法により、以下の化合物を合成した。

〔0355〕〔表6〕

実施例番号	構造	データ
19		MS(ESI) m/z 467.0 ([M+H] ⁺) RT: 4.75min
20		MS(ESI) m/z 471.0 ([M+H] ⁺) RT: 5.15min

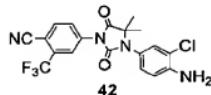
〔0356〕〔塞施例21〕

「0357」「化55」



[0358] 出発原料である化合物42は、実施例22第1～5工程および実施例23第1～2工程と同様な方法により合成した。

〔0359〕 〔化56〕

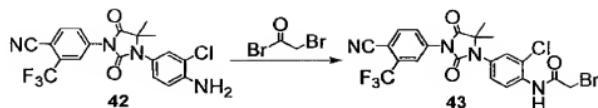


[0360] Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=2:1):0.22。

[0361] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.54(6H, s), 4.27(2H, br), 6.83(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.99(1H, dd, $J=2.2, 8.4\text{Hz}$), 7.19(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.94(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.04(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.19(1H, s)。

(第1工程)

〔0362〕〔化57〕



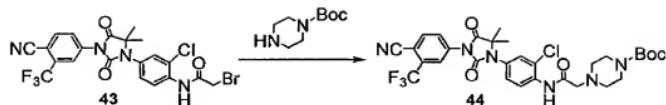
[0363] 化合物42(400mg)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、窒素雰囲気下0℃にてブロモアセチルブロミド(0. 123mL)およびトリエチルアミン(0. 198mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、10%クエン酸水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン～ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、目的物(化合物43)456mg(収率88%)を得た。

[0364] Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=2:1):0. 24。

[0365] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 59(6H, s), 4. 12(2H, s), 7. 27(1H, dd, $J=1. 8, 8. 8\text{Hz}$), 7. 41(1H, d, $J=1. 8\text{Hz}$), 7. 95(1H, d, $J=8. 4\text{Hz}$), 8. 03(1H, d, $J=8. 4\text{Hz}$), 8. 17(1H, s), 8. 54(1H, d, $J=8. 8\text{Hz}$), 8. 90(1H, s)。

(第2工程)

[0366] [化58]



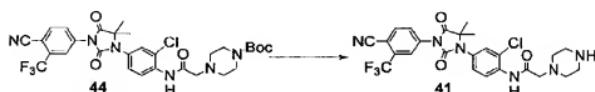
[0367] 化合物43(150mg)をジクロロメタン(3mL)に溶解し、0℃にて1-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン(154mg)およびトリエチルアミン(0. 115mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン～ヘキサン:酢酸エチル=2:3)で精製し、目的物(化合物44)166mg(収率93%)を得た。

[0368] Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1):0. 28。

[0369] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 48 (9H, s), 1. 58 (6H, s), 2. 63 (4H, br), 3. 24 (2H, s), 3. 55 (4H, br), 7. 23 (1H, dd, $J=2. 2, 8. 8\text{Hz}$), 7. 38 (1H, d, $J=2. 2\text{Hz}$), 7. 95 (1H, d, $J=8. 4\text{Hz}$), 8. 03 (1H, d, $J=8. 1\text{Hz}$), 8. 17 (1H, s), 8. 65 (1H, d, $J=8. 8\text{Hz}$), 10. 07 (1H, s)。

(第3工程)

[0370] [化59]



[0371] 化合物44(166mg)をジクロロメタン(3mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(3mL)を加え、窒素雰囲気下室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、クロロホルムを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィー(シリカゲルプレート、展開溶媒;クロロホルム;メタノール;1%アンモニア水=10:1:0. 1)にて精製し、目的物(化合物41)32mgを得た。

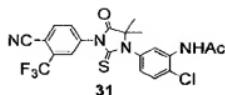
[0372] Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒;クロロホルム;メタノール;1%アンモニア水=10:1:0. 1):0. 31。

[0373] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 58 (6H, s), 2. 63 (4H, br), 2. 96–3. 04 (4H, m), 3. 20 (2H, s), 7. 24 (1H, dd, $J=1. 8, 8. 8\text{Hz}$), 7. 37 (1H, d, $J=1. 8\text{Hz}$), 7. 95 (1H, d, $J=8. 4\text{Hz}$), 8. 02 (1H, d, $J=8. 4\text{Hz}$), 8. 18 (1H, s), 8. 66 (1H, d, $J=8. 8\text{Hz}$), 10. 19 (1H, s)。

[0374] MS (ESI) m/z : 549. 20 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

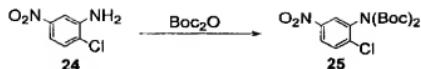
[実施例22]

[0375] [化60]



[0376] (第1工程)

〔0377〕 〔化61〕

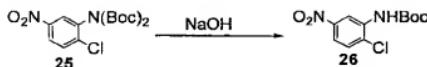


[0378] 化合物24(34.5g)をジオキサン(400mL)に溶解し、ジ-*t*-ブチルジカーボネート(109g)およびジメチルアミノピリジン(4.9g)を加え、45分間加熱還流した。放冷後、減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチルを加え、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、酢酸エチル-ヘキサンにて再結晶を行ない、目的物(化合物25)54.2g(収率73%)を得た。

[0379] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1. 42(18H, s), 7. 62(1H, d, $J=8. 5\text{Hz}$), 8. 12–8. 18(2H, m)。

(第2工程)

[0380] [化62]

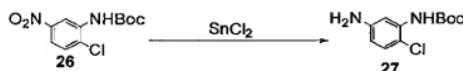


[0381] 化合物25(54.2g)をテトラヒドロフラン(240mL)およびメタノール(480mL)の混合溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム(5.82g)を加え、室温にて1時間搅拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、酢酸エチルへキサンにて再結晶を行ない、目的物(化合物26)54.2g(収率75%)を得た。

[0382] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1. 55 (9H, s), 7. 12 (1H, brs), 7. 49 (1H, d, $J=8. 8\text{Hz}$), 7. 82 (1H, dd, $J=2. 7, 8. 8\text{Hz}$), 9. 12 (1H, d, $J=2. 7\text{Hz}$)。

(第3工程)

[0383] [化63]

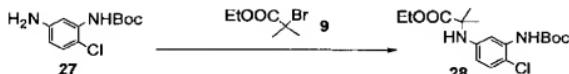


[0384] 化合物26 (29. 6g)をエタノール(1100mL)に溶解し、塩化スズ(II) (103g)を加え、1時間加熱還流した。放冷後、氷水を加え、1N水酸化ナトリウム水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてpHを約8に調整し、セライトろ過し、不溶物を酢酸エチルにて洗浄した。水層を酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し、目的物(化合物27) 21. 7g(収率82%)を得た。

[0385] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1. 52 (9H, s), 2. 60–3. 60 (2H, br), 6. 28 (1H, dd, $J=2. 7, 8. 5\text{Hz}$), 6. 95 (1H, brs), 7. 06 (1H, d, $J=8. 5\text{Hz}$), 7. 59 (1H, d, $J=2. 7\text{Hz}$)。

(第4工程)

[0386] [化64]



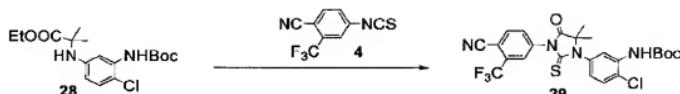
[0387] 化合物27 (21. 7g)をエタノール(15mL)に溶解し、炭酸ナトリウム(28g)および化合物9(40mL)を加え、3日間加熱還流した。放冷後、セライトろ過し、ろ液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1~7:3)により精製し、目的物(化合物28) 10. 0g(収率31%)を得た。

[0388] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1. 21 (3H, t, $J=7. 1\text{Hz}$), 1. 51 (9H, s),

1. 5.4 (6H, s), 4. 17 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6. 14 (1H, dd, $J=2.7, 8.8$ Hz),
6. 91 (1H, brs), 7. 04 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7. 53 (1H, d, $J=2.7$ Hz)。

(第5工程)

[0389] [化65]



[0390] 化合物28 (10.0g)を1,2-ジクロロエタン (150mL)に溶解し、化合物4 (6.4g)およびジメチルアミノピリジン (5.31g)を加え、100°Cにて15時間攪拌した。放冷後、減圧濃縮し、水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)により精製し、目的物(化合物29)5.84g(収率39%)を得た。

[0391] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.52 (9H, s), 1.61 (6H, s), 6.91 (1H, dd, $J=2.5, 8.5$ Hz), 7.01 (1H, brs), 7.48 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J=2.5, 8.2$ Hz), 7.94-7.98 (2H, m), 8.25 (1H, d, $J=2.5$ Hz)。

(第6工程)

[0392] [化66]



[0393] 化合物29 (5.84g)をジクロロメタン (50mL)に溶解し、0°Cにてトリフルオロ酢酸 (2.5mL)を15分かけて滴下した後、室温にて30分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)により精製し、目的物(化合物30)4.68g(収率62%)を得た。

率99%)を得た。

[0394] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1. 58 (6H, s), 6. 61 (1H, dd, $J=2. 2, 8. 2\text{Hz}$), 6. 67 (1H, d, $J=2. 2\text{Hz}$), 7. 39 (1H, d, $J=8. 2\text{Hz}$), 7. 81 (1H, dd, $J=2. 2, 8. 2\text{Hz}$), 7. 93–7. 98 (2H, m)。

(第7工程)

[0395] [化67]



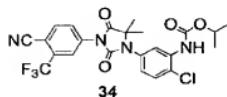
[0396] 化合物30 (2. 5g)をジクロロメタン (60mL) に溶解し、0°Cにてピリジン (1. 4mL) および塩化アセチル (0. 81mL) を滴下し、1時間攪拌した。水を加え、水層をジクロロメタンにて抽出した。有機層を10%クエン酸水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=7:3) により精製し、目的物 (化合物31) 2. 5g (收率91%)を得た。

[0397] R_f 値 (シリカゲルプレート、展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=2:1): 0. 1
 $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ : 1. 62 (6H, s), 2. 28 (3H, s), 7. 02 (1H, dd, $J=2. 5, 8. 5\text{Hz}$), 7. 54 (1H, d, $J=8. 5\text{Hz}$), 7. 71 (1H, brs), 7. 83 (1H, dd, $J=1. 9, 8. 3\text{Hz}$), 7. 96–8. 00 (2H, m), 8. 49 (1H, d, $J=1. 9\text{Hz}$)。

[0398] MS (ESI) m/z : 479 ([M-H] $^-$)。

[実施例23]

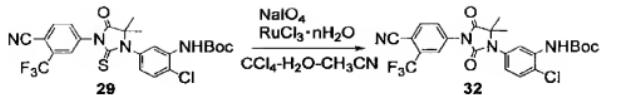
[0399] [化68]



(第1工程)

[0400] (第1工程)

[0401] [化69]



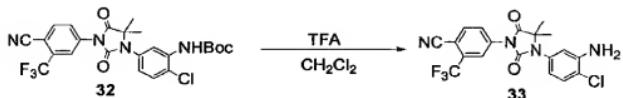
[0402] 化合物29(3. 3g)を四塩化炭素(60mL)およびアセトニトリル(60mL)の混合溶媒に溶解し、水(120mL)を加え、0°Cにて搅拌しながらメタ過ヨウ素酸ナトリウム(5.2g)および塩化ルテニウムn水和物(63. 5mg)を加え、0°Cにて1時間45分間搅拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、クロロホルム)により精製し、目的物(化合物32)2. 76g(収率86%)を得た。

[0403] Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒;ヘキサン:クロロホルム=1:9、3回展開):0.38。

[0404] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 53(9H, s), 1. 61(6H, s), 6. 92(1H, dd, $J=2. 6, 8. 4\text{Hz}$), 7. 10(1H, s), 7. 45(1H, d, $J=8. 4\text{Hz}$), 7. 95(1H, d, $J=8. 8\text{Hz}$), 8. 03(1H, d, $J=8. 1\text{Hz}$), 8. 18(1H, s), 8. 28(1H, split s)。

(第2工程)

[0405] [化70]



[0406] 実施例22第6工程と同様な反応により、化合物32(2. 76g)より目的物(化合物33)1. 87g(収率84%)を得た。

[0407] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 4. 22(2H, s), 6. 61(1H, dd, $J=2. 2, 8. 4\text{Hz}$), 6. 69(1H, d, $J=2. 2\text{Hz}$), 7. 35(1H, d, $J=8. 4\text{Hz}$), 7. 94(1H, d, $J=8. 4\text{Hz}$), 8. 03(1H, d, $J=8. 4\text{Hz}$), 8. 18(1H, s)。

[0408] MS (ESI)m/z:423. 1([$\text{M}+\text{H}]^+$)。

(第3工程)

[0409] [化71]



[0410] 化合物33(40mg)をジオキサン(1mL)に溶解し、トリホスゲン(20mg)を加え30分間攪拌した後、イソプロピルアルコール(0. 2mL)を加えた。反応液を0°Cに冷却し、トリエチルアミン(0. 086mL)を加え、室温にて2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を乾燥し、減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィー(シリカゲルプレート、展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、目的物(化合物34)40. 5mg(収率83%)を得た。

[0411] Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=2:1、2回展開):0. 41。

[0412] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 33(6H, d, $J=6. 2\text{Hz}$), 1. 61(6H, s), 5. 00–5. 06(1H, m), 6. 96(1H, dd, $J=2. 2, 8. 4\text{Hz}$), 7. 18(1H, s), 7. 46(1H, d, $J=8. 4\text{Hz}$), 7. 95(1H, d, $J=8. 4\text{Hz}$), 8. 04(1H, dd, $J=1. 8, 8. 4\text{Hz}$), 8. 18(1H, s), 8. 30(1H, split s)。

[0413] MS (ESI)m/z:509. 1([$\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0414] 実施例23と同様な方法により以下の化合物を合成した。

[0415] [表7-1]

[0416] [表7-2]

34		MS(ESI) m/z 632.0 ([M+Na] ⁺) RT: 6.80min
----	--	---

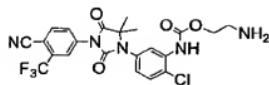
〔0417〕 實施例23第3工程と同様な方法により、化合物6から以下の化合物を合成した。

[0418] [表8]

実施例番号	構造	データ
3 5		MS(ESI) m/z 511.2 ([M+H] ⁺) RT: 4.29min
3 6		MS(ESI) m/z 512.2 ([M+H] ⁺) RT: 4.49min

[0419] [実施例37]

[0420] [化72]



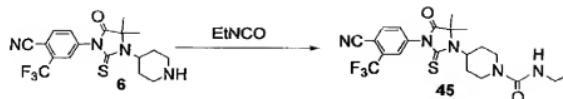
[0421] 実施例22第6工程と同様な方法により、実施例化合物34(65.1mg)より目的物26,3mg(収率48%)を得た。

[0422] MS (ESI) m/z : 532, 1 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$).

〔0423〕 RT:4, 57分。

〔0424〕 〔寒施例38〕

[0425] [473]



[0426] 化合物6(50.0mg)をアセトニトリル(1mL)に溶解し、エチルイソシアネート(0.0197mL)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(展開溶媒、ジクロロメタン～ジクロロメタン：メタノール＝9:1)で精製し、目的物(化合物45)50.9mg(収率86%)を得た。

[0427] MS (ESI) m/z : 468.1 ([M+H]⁺)。

[0428] RT: 5.27min。

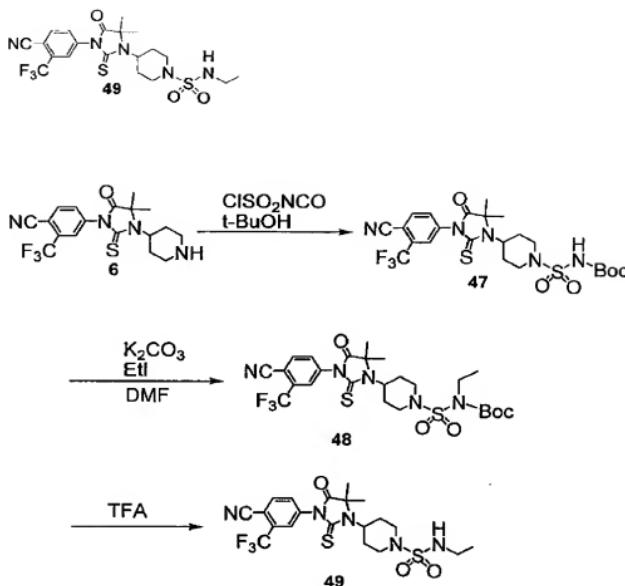
[0429] 実施例38と同様な方法により、以下の化合物を合成した。

[0430] [表9]

実施例番号	構造	データ
39		MS(ESI) m/z 482.0 ([M+H] ⁺) RT: 5.57min
40		MS(ESI) m/z 434.0 ([M+H] ⁺) RT: 4.94min
41		MS(ESI) m/z 448.1 ([M+H] ⁺) RT: 5.27min

[0431] [実施例42]

[0432] [化74]



[0433] クロロスルホニルイソシアネート(0.0326mL)をジクロロメタン(1mL)に溶解し、0℃にてt-ブータノール(0.0346mL)およびトリエチルアミン(0.105mL)を加え、20分間攪拌した。これに、化合物6(100mg)をジクロロメタン(1mL)に溶解した溶液を加え、室温にて15分間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、化合物47(94.0mg、収率65%)を得た。

[0434] 化合物47(51.0mg)をジメチルホルムアミドに溶解し、炭酸カリウムおよびヨウ化エチルを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧

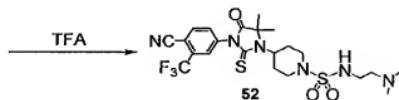
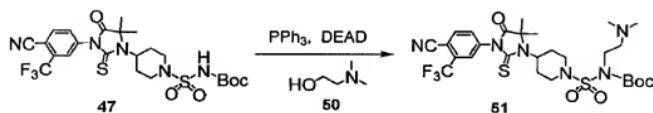
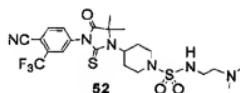
濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、化合物48(42.3mg、収率79%)を得た。化合物48(42.3mg)をジクロロメタン(1mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.5mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィー(シリカゲルプレート、展開溶媒:ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製し、目的物(化合物49)30.8mgを得た(収率87%)。

[0435] $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ : 1.23(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.65(6H, s), 1.88-1.97(2H, m), 2.79-2.95(3H, m), 3.11-3.21(2H, m), 3.83-4.03(3H, m), 4.06-4.25(1H, m), 7.72(1H, split d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.84(1H, split s), 7.95(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$)。

[0436] RT:5.97分。

[実施例43]

[0437] [化75]



[0438] 化合物47(40.0mg)をテトラヒドロフラン(2mL)に溶解し、窒素雰囲気下、0°Cにてトリフェニルホスフィン(27.2mg)、化合物50(0.0105mL)およびジエチルアゾジカルボキシレート(0.0472mL)を加え、終夜攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾

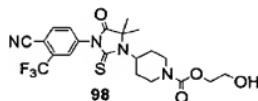
燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、化合物51 (31.2mg)を得た。これをジクロロメタン(1mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.5mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、0°Cにて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィー(シリカゲルプレート、展開溶媒；ジクロロメタン：メタノール＝10:1)にて精製し、目的物(化合物52) 7.0mgを得た(収率18%)。

[0439] MS (ESI) m/z : 547. 1 ($[M + H]^+$)。

[0440] RT: 4.55分。

[実施例44]

[0441] [化76]



[0442] (第1工程)

[0443] [化77]



[0444] 化合物5(6.9g)をジオキサン(150mL)に溶解し、濃塩酸(150mL)を加え100°Cにて終夜攪拌した。反応液を室温にまで冷却し、5N NaOHを加え約pH10とした。酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル(150mL)に溶解し、0°Cにて4N HClジオキサン溶液(5mL)を加えた。析出した固体をろ取し、真空乾燥し、目的物(化合物99) 5.8g(収率91%)を得た。

[0445] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.58(6H, s), 1.83-1.86(2H, br

m), 3. 03–3. 13(4H, m), 3. 36–3. 39(2H, br m), 3. 47–3. 49(1H, m), 3. 65–3. 73(1H, m), 4. 16–4. 19(1H, br m), 7. 99(1H, dd, $J=8. 1, 1. 5$ Hz), 8. 21(1H, d, $J=1. 5$ Hz), 8. 36(1H, d, $J=8. 1$ Hz)。

[0446] MS (ESI) m/z :397. 1([$M+H$]⁺)。

(第2工程)

[0447] [化78]



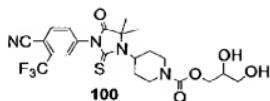
[0448] 化合物99(100mg)をジオキサン(4mL)に懸濁させ、窒素雰囲気下、0°Cにてトリホスゲン(48mg)を加え、室温にて30分間攪拌した。酢酸2-ヒドロキシエチルエステル(72mg)、トリエチルアミン(140mg)およびジメチルアミノピリジン(28mg)を加え、30分間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1N HClおよび飽和食塩水にて洗浄し、乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン(2mL)に溶解し、1N NaOH(2mL)を加え1時間攪拌した。反応液を2N HClにて中和し、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥し、減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィー(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、目的物(化合物98)67mg(収率60%)を得た。

[0449] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 64(6H, s), 1. 86(2H, d, $J=11. 4$ Hz), 2. 41(1H, t, $J=5. 9$ Hz), 2. 74–2. 87(3H, br m), 3. 86(2H, dd, $J=4. 6, 2. 3$ Hz), 4. 21–4. 33(5H, m), 7. 73(1H, d, $J=8. 3$ Hz), 7. 84(1H, s), 7. 96(1H, d, $J=8. 3$ Hz)。

[0450] MS (ESI) m/z :585. 0([$M+H$]⁺)。

[実施例45]

[0451] [化79]



[0452] (第1工程)

[0453] [化80]



[0454] 化合物99(150mg)をジオキサン(6mL)に懸濁させ、窒素雰囲気下、0°Cにてトリホスゲン(72mg)を加え、室温にて30分間攪拌した。2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イルメタノール(231mg)、トリエチルアミン(212mg)およびジメチルアミノピリジン(43mg)を加え、30分間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1N HClおよび飽和食塩水にて洗浄し、乾燥し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=1:0~1:3)にて精製し、目的物(化合物101)52mg(収率27%)を得た。

[0455] Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:3):0. 33。

[0456] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 37(3H, s), 1. 44(3H, s), 1. 64(6H, s), 1. 85(2H, d, $J=9. 5\text{Hz}$), 2. 73-2. 85(4H, m), 3. 78(1H, t, $J=7. 1\text{Hz}$), 4. 07-4. 20(4H, m), 4. 34-4. 35(3H, m), 7. 73(1H, d, $J=8. 3\text{Hz}$), 7. 84(1H, s), 7. 95(1H, d, $J=8. 3\text{Hz}$)。

[0457] MS(ESI-) m/z : 613. 2($[\text{M}+\text{AcONH}_4]^+$)
(第2工程)

[0458] [化81]



[0459] 化合物101(52mg)をテトラヒドロフラン(2.5mL)に溶解し、6N HCl(2.5mL)を加え、窒素雰囲気下、室温にて1時間攪拌した。2N NaOHにて中和し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィー(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=15:1)で精製し、目的物(化合物100)32mg(収率66%)を得た。

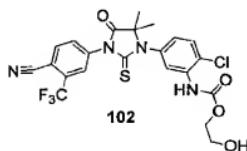
Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒;クロロホルム:メタノール=15:1):0.41。

[0460] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.64(6H, s), 1.86(2H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 2.32(1H, s), 2.81-2.95(5H, br m), 3.59-3.71(2H, m), 3.91-3.92(1H, m), 4.18-4.32(5H, br m), 7.72(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.84(1H, s), 7.96(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)。

[0461] MS(ESI)m/z:515.1([M+H] $^+$)。

[実施例46]

[0462] [化82]



[0463] (第1工程)

[0464] [化83]



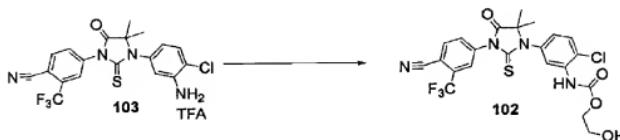
[0465] 化合物29(277mg)をジクロロメタン(1mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.5mL)を加え室温にて1.5時間搅拌した。さらにトリフルオロ酢酸(0.5mL)を加え室温にて1.5時間搅拌した。反応液を減圧濃縮し、目的物(化合物103)236mg(收率88%)を得た。

[0466] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.59(6H, s), 6.61(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.68(1H, s), 7.40(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.95(1H, s), 7.98(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)。

[0467] MS(ESI)m/z:439.1([M+H] $^+$)。

(第2工程)

[0468] [化84]



[0469] 化合物103(97mg)をジオキサン(0.23mL)に懸濁させ、0°Cにてトリホスゲン(80mg)を加え、室温にて10分間搅拌した。再び反応液を0°Cに冷却し、酢酸2-ヒドロキシエチルエステル(0.15mL)、トリエチルアミン(0.08mL)を加え、0°Cにて10分間、室温にて30分間搅拌した。反応液に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にてpH8~10とし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン(1mL)に溶解し、1N NaOH(2mL)を加え、0°C~室温にて1時間搅拌した。反応液に塩酸を加えpHを約4とし、酢酸エチルにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=1:0~2:3)にて精製し、目的物(化合物102)61.2mg(收率62%)を得た。

[0470] Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1):0.31。

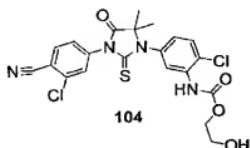
MS(ESI)m/z:527.0([M+H] $^+$)。

[0471] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.62(6H, s), 3.90~3.92(2H, m), 4.

33-4. 36(2H, m), 6. 97(1H, dd, $J=8.5, 2.5$ Hz), 7. 34(1H, s), 7. 52(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7. 82(1H, dd, $J=8.3, 2.0$ Hz), 7. 94(1H, d, $J=2.0$ Hz), 7. 97(1H, d, $J=8.3$ Hz), 8. 23(1H, d, $J=2.5$ Hz).

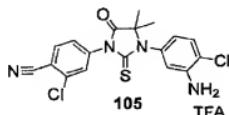
「寒施例47」

[0472] [化85]



[0473] 出発原料である化合物105は、実施例22第1～5工程および実施例46第1工程と同様な方法により合成した。

[0474] [化86]



[0475] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 57(6H, s), 6. 61(1H, d, J =8. 1Hz), 6. 68(1H, s), 7. 40(1H, d, J =8. 4Hz), 7. 51(1H, d, J =8. 4Hz), 7. 67(1H, s), 7. 81(1H, d, J =8. 1Hz).

[0476] MS(ESI) m/z :405, 1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

〔0477〕〔化87〕



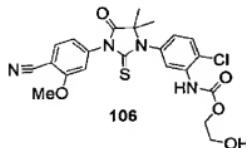
[0478] 化合物105(90mg)をジオキサン(0.16mL)に懸濁させ、トリエチルアミン(0.02mL)を加えた。反応液を0°Cに冷却し、トリホスゲン(73mg)を加え、室温にて15分間攪拌した。0°Cにてエチレングリコール(0.2mL)を加え、室温にてトリエチルアミン(0.2mL)を加え、室温にて2時間攪拌した。水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=1:0~2:3)および薄層クロマトグラフィー(展開溶媒、クロロホルム:メタノール=35:1)にて精製し、目的物(化合物104)41.4mg(収率54%)を得た。

[0479] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.58(6H, s), 2.07(1H, s), 3.92(2H, s), 4.35(2H, s), 6.98(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.36(1H, s), 7.51~7.53(2H, m), 7.68(1H, s), 7.81(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.24(1H, s)。

[0480] MS(ESI) m/z : 493.0([$\text{M}+\text{H}^+$])。

[実施例48]

[0481] [化88]



[0482] 本化合物は、実施例47と同様な方法により合成した。

[0483] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.60(6H, s), 1.97(1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.92~3.93(2H, m), 3.98(3H, s), 4.35(2H, t, $J=3.8\text{Hz}$), 6.99(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.08~7.10(2H, m), 7.35(1H, s), 7.53(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.70(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 8.25(1H, s)。

[0484] MS(ESI) m/z : 489.1([$\text{M}+\text{H}^+$])。

[実施例49]

[0485] [化89]



[0486] 実施例45と同様な方法により、化合物103(139mg)より目的物(化合物107)103.4mg(収率70%)を得た。

[0487] Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒;酢酸エチル):0.52。

[0488] MS(ESI)m/z:557.1([M+H]⁺)。

[実施例50]

[0489] [化90]



[0490] 実施例45と同様な方法により、化合物105(100mg)より目的物(化合物108)47.3mg(収率47%)を得た。

[0491] ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ: 1.59(6H, s), 2.09(1H, brs), 2.63(1H, d, J=5.2Hz), 3.60-3.80(2H, m), 3.95-4.05(1H, m), 4.24-4.36(2H, m), 6.97(1H, dd, J=8.3, 2.2Hz), 7.34(1H, s), 7.48-7.52(2H, m), 7.67(1H, d, J=3.4Hz), 7.80(1H, d, J=8.5Hz), 8.20(1H, d, J=2.2Hz)。

[0492] MS(ESI)m/z:523.0([M+H]⁺)。

[実施例51]

[0493] [化91]



[0494] 実施例45と同様な方法により、化合物109(98mg)より目的物(化合物110)48. 6 mg(収率49%)を得た。

[0495] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1. 60(6H, s), 2. 07(1H, t, $J=5. 8\text{Hz}$), 2. 60(1H, d, $J=5. 2\text{Hz}$), 3. 62–3. 77(2H, m), 3. 95–4. 02(1H, m), 3. 97(3H, s), 4. 24–4. 36(2H, m), 6. 99(1H, dd, $J=8. 5, 2. 5\text{Hz}$), 7. 00–7. 09(2H, m), 7. 34(1H, s), 7. 51(1H, d, $J=8. 2\text{Hz}$), 7. 68(1H, d, $J=8. 2\text{Hz}$), 8. 21(1H, d, $J=2. 5\text{Hz}$)。

[0496] MS(ESI)m/z:519. 1([$\text{M}+\text{H}$] $^+$)。

[実施例52]

[0497] [化92]



[0498] 化合物103(120mg)をジクロロメタン(0. 23mL)に溶解し、トリホスゲン(120mg)およびN, N-ジメチルアミノエタノール(0. 46mL)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液をジクロロメタンにて希釈し、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーおよび薄層クロマトグラフィーにて精製し、目的物(化合物111)70. 5 mg(収率55%)を得た。

[0499] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1. 61(6H, s), 2. 32(6H, s), 2. 63(2H, t, $J=5. 5\text{Hz}$), 4. 29(2H, t, $J=5. 5\text{Hz}$), 6. 95(1H, dd, $J=10. 4, 1. 3\text{Hz}$), 7. 37(1H, s), 7. 49(1H, d, $J=10. 4\text{Hz}$), 7. 83(1H, dd, $J=10. 4, 1. 3\text{Hz}$), 7. 92–7. 99(2H, m), 8. 26(1H, d, $J=1. 3\text{Hz}$)。

[0500] MS(ESI)m/z:554. 0([$\text{M}+\text{H}$] $^+$)。

[実施例53]

[0501] [化93]



[0502] 実施例52と同様な方法により、化合物105(130mg)より目的物(化合物112)59.1mg(收率53%)を得た。

[0503] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1. 59(6H, s), 2. 31(6H, s), 2. 63(2H, t, $J=5. 5\text{Hz}$), 4. 29(2H, t, $J=5. 5\text{Hz}$), 6. 94(1H, dd, $J=8. 5, 2. 5\text{Hz}$), 7. 36(1H, s), 7. 48–7. 51(2H, m), 7. 65(1H, d, $J=1. 8\text{Hz}$), 7. 79(1H, d, $J=8. 2\text{Hz}$), 8. 24(1H, d, $J=2. 5\text{Hz}$)。

[0504] MS(ESI)m/z:520. 1([$\text{M}+\text{H}]^+$)。

[実施例54]

[0505] [化94]



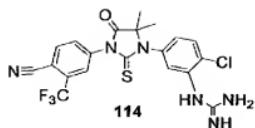
[0506] 実施例52と同様な方法により、化合物109(122mg)より目的物(化合物113)80.8mg(收率66%)を得た。

[0507] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1. 60(6H, s), 2. 31(6H, s), 2. 63(2H, t, $J=5. 5\text{Hz}$), 3. 97(3H, s), 4. 29(2H, t, $J=5. 5\text{Hz}$), 6. 95(1H, dd, $J=8. 5, 2. 5\text{Hz}$), 7. 06–7. 09(2H, m), 7. 36(1H, s), 7. 49(1H, d, $J=8. 2\text{Hz}$), 7. 69(1H, d, $J=8. 2\text{Hz}$), 8. 25(1H, d, $J=2. 5\text{Hz}$)。

[0508] MS(ESI)m/z:516. 2([$\text{M}+\text{H}]^+$)。

[実施例55]

[0509] [化95]



[0510] (第1工程)

[0511] [化96]



[0512] 化合物103(50mg)をN, N-ジジメチルアセトアミド(0. 1mL)に溶解し、トリエチルアミン(0. 04mL)およびN, N'-ビース-Boc-アニルピラゾール(46mg)を加え、2時間攪拌した。トリエチルアミン(0. 04mL)を加え、3時間攪拌した。トリフルオロ酢酸(0. 046mL)を加え、1時間攪拌した。N, N'-ビース-Boc-アニルピラゾール(46mg)を加え、終夜攪拌した。反応液をジクロロメタンにて希釈し、水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=1:0~7:3)および薄層クロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=3:1)にて精製し、目的物(化合物115)51. 5mg(収率79%)を得た。

[0513] Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=3:2):0. 7。

[0514] MS (ESI)m/z:702. 9([M+Na]⁺)。

(第2工程)

[0515] [化97]



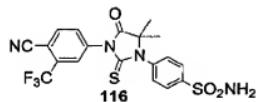
[0516] 化合物115(51.5mg)をジクロロメタン(0.15mL)に溶解し、0℃にてトリフルオロ酢酸(0.15mL)を加え、室温にて2.5時間搅拌した。トリフルオロ酢酸(0.05mL)を加え、30分間搅拌した。反応液を減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにて精製し、目的物(化合物114)35.7mg(收率98%)を得た。

[0517] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.60(6H, s), 6.40(1H, s), 6.85(1H, dd, $J=8.4, 2.5\text{Hz}$), 6.97(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.52(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.60(1H, s), 7.81(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.95-7.97(2H, m), 8.27(1H, s)。

[0518] MS (ESI) m/z : 481.2([$\text{M}+\text{H}]^+)$ 。

[実施例56]

[0519] [化98]



[0520] (第1工程)

[0521] [化99]



[0522] 化合物117(6.41g)をジオキサン(38.5mL)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(12.7mL)を加えた。窒素雰囲気下、60℃にて2-ブロモ-2-メチルプロピオン

酸(6. 08g)のジオキサン(38. 5mL)溶液を滴下し、60°Cにて2時間搅拌した。反応液を氷冷し、5N NaOH(90mL)を加え60°Cにて2時間搅拌した。放冷後、トルエンにて抽出し、水層を氷冷し5N HClを加えpH6とし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール(25mL)に溶解し、0°Cにて塩化チオニル(1. 35mL)を滴下し、66時間加熱還流した。放冷後減圧濃縮し、トルエンを加え、炭酸ナトリウム水溶液にて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、目的物(化合物118)7. 3 3g(収率85%)を得た。

[0523] Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1):0. 69。

[0524] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 21(3H, t, J =7. 0Hz), 1. 61(6H, s), 4. 20(2H, q, J =7. 0Hz), 4. 27(4H, s), 4. 61(1H, s), 6. 55(2H, d, J =8. 3Hz), 7. 03(4H, br s), 7. 21(6H, s), 7. 62(2H, d, J =8. 3Hz)。

[0525] MS(ESI)m/z:467. 1([M+H] $^+$)。

(第2工程)

[0526] [化100]



[0527] 化合物118(1. 0g)をN, N-ジメチルホルムアミド(2. 28mL)に溶解し、2-トリフルオロメチル-4-イソチオシアネート-ベンゾニトリル(624mg)およびジイソプロピルエチルアミン(0. 0794mL)を加え、100°Cにて4時間搅拌した。放冷後水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、目的物(化合物119)442mg(収率30%)を得た。

[0528] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 62(6H, s), 4. 42(4H, s), 7. 04-7. 06(4H, m), 7. 25-7. 26(6H, m), 7. 43(2H, d, J =8. 8Hz), 7. 85(1H, dd

, $J=8.2, 2.0\text{Hz}$), 7.96–8.02(4H, m)。

[0529] MS (ESI) $m/z: 649.1$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

(第3工程)

[0530] [化101]



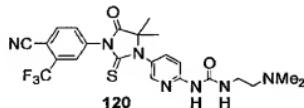
[0531] 化合物119(442mg)に濃硫酸(13mL)を加え、室温にて15分間搅拌した。水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、目的物(化合物116)197mg(収率62%)を得た。

[0532] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta: 1.54(6\text{H}, s), 7.53(2\text{H}, s), 7.61(2\text{H}, d, J=8.4\text{Hz}), 8.01(2\text{H}, d, J=8.4\text{Hz}), 8.10(1\text{H}, d, J=8.3\text{Hz}), 8.31(1\text{H}, s), 8.41(1\text{H}, d, J=8.3\text{Hz})$ 。

[0533] MS (ESI) $m/z: 469.1$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

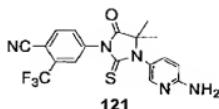
[実施例57]

[0534] [化102]



[0535] 出発原料の化合物121は、実施例56第1～2工程および実施例22第6工程と同様な方法により合成した。

[0536] [化103]



[0537] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 58 (6H, s), 4. 73 (2H, s), 6. 62 (1H, d, $J=8. 4\text{ Hz}$), 7. 35 (1H, dd, $J=8. 4, 2. 6\text{ Hz}$), 7. 83 (1H, dd, $J=8. 2, 2. 0\text{ Hz}$), 7. 93–8. 01 (3H, m)。

[0538] MS (ESI) m/z : 406. 2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0539] [化104]



[0540] 化合物121 (150mg)をジオキサン (3. 7mL)に溶解し、トリエチルアミン (0. 515 mL)を加えた。0°Cに冷却し、トリホスゲン (110mg)を加え、0°Cにて10分間攪拌した。N, N-ジメチルエチレンジアミン (0. 406mL)を加え、攪拌しながら反応液を室温に戻した。水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン-メタノール) で精製し、目的物 (化合物120) 29mg (収率15%)を得た。

[0541] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 60 (6H, s), 2. 30 (6H, s), 2. 53 (2H, t, $J=6. 2\text{ Hz}$), 3. 46–3. 48 (2H, m), 7. 02 (1H, br s), 7. 53 (1H, dd, $J=8. 2, 2. 6\text{ Hz}$), 7. 83 (1H, dd, $J=8. 2, 1. 7\text{ Hz}$), 7. 95 (1H, d, $J=1. 7\text{ Hz}$), 7. 99 (1H, d, $J=8. 2\text{ Hz}$), 8. 15 (1H, d, $J=2. 6\text{ Hz}$)。

[0542] なお、 δ 7. 26付近のクロロホルムのピークに1H分のピークが重なっている。

[0543] MS (ESI) m/z : 520. 1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[実施例58]

[0544] [化105]



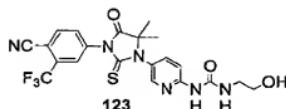
[0545] 実施例57と同様な方法により、化合物121(150mg)より目的物(化合物122)51mg(収率26%)を得た。

[0546] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 60(6H, s), 2. 32(6H, s), 2. 64(2H, t, J =5. 5Hz), 4. 32(2H, t, J =5. 5Hz), 7. 63(1H, dd, J =8. 8, 2. 6Hz), 7. 69(1H, s), 7. 84(1H, dd, J =8. 2, 1. 6Hz), 7. 95(1H, d, J =1. 6Hz), 7. 99(1H, d, J =8. 2Hz), 8. 17(1H, d, J =8. 8Hz), 8. 20(1H, d, J =2. 6Hz)。

[0547] MS(ESI) m/z :520. 9($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[実施例59]

[0548] [化106]



[0549] (第1工程)

[0550] [化107]



[0551] 化合物121(150mg)をテトラヒドロフラン(1. 85mL)に溶解し、0°Cにてピリジン(0. 039mL)およびクロロギ酸フェニル(0. 06mL)を加え、室温にて2時間搅拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1N HClおよび飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッジ

ユカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、目的物(化合物124) 2.01. 6mg(収率77%)を得た。

Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=2:3):0. 78。

[0552] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 59(6H, s), 7. 21(2H, d, J =7. 7Hz), 7. 29-7. 30(1H, m), 7. 43-7. 45(2H, m), 7. 68(1H, dd, J =8. 8, 2. 6Hz), 7. 83(1H, dd, J =8. 1, 1. 8Hz), 7. 95(1H, d, J =1. 8Hz), 7. 99(1H, d, J =8. 1Hz), 8. 22(1H, d, J =8. 8Hz), 8. 29(1H, d, J =2. 6Hz), 8. 40(1H, s)。

[0553] MS(ESI)m/z:526. 1([M+H] $^+$)。

(第2工程)

[0554] [化108]



[0555] 化合物124(20mg)をジクロロメタン(0. 6mL)に溶解し、エタノールアミン(0. 0046mL)およびトリエチルアミン(0. 0106mL)を加え、室温にて終夜攪拌した。これとは別に、化合物124(60mg)をジクロロメタン(1. 8mL)に溶解し、エタノールアミン(0. 0413mL)およびトリエチルアミン(0. 095mL)を加え、室温にて2時間攪拌した。これら2つの反応液をあわせ、水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を0. 5N HClおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、目的物(化合物123) 54. 8mg(収率73%)を得た。

[0556] Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒;酢酸エチル):0. 32。

[0557] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 60(6H, s), 2. 80(1H, s), 3. 59(2H, dd, J =5. 1, 10. 2Hz), 3. 85(2H, dd, J =4. 9, 9. 8Hz), 6. 97(1H, d, J =8. 8Hz), 7. 56(1H, dd, J =8. 8, 2. 6Hz), 7. 84(1H, d, J =8. 1Hz), 7. 96(1H, s), 7. 99(1H, d, J =8. 1Hz), 8. 16(1H, d, J =2. 6Hz), 8. 36(1H, s), 9. 41(1H

, s.)。

[0558] MS (ESI) m/z : 493. 1 ([M+H] $^+$)。

[実施例60]

[0559] [化109]



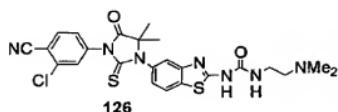
[0560] 実施例59第2工程と同様な方法により、化合物124(70mg)より目的物(化合物125)43mg(収率65%)を得た。

[0561] Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒;酢酸エチル):0. 49。

[0562] MS (ESI) m/z : 494. 1 ([M+H] $^+$)。

[実施例61]

[0563] [化110]



[0564] (第1工程)

[0565] [化111]



[0566] 化合物11(1. 5g)および2-クロロ-4-イソチオシアネート-ベンゾニトリル(1. 9g)をN, N-ジメチルアセトアミド(5mL)に溶解し、microwave反応装置にて160°Cにて5分間攪拌した。放冷後水を加えジクロロメタンにて抽出した。有機層を減圧濃縮

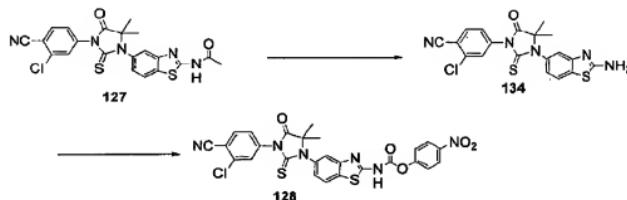
し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:0~2:3)で精製し、析出した固体をろ取し、ジクロロメタンにて洗浄し、真空乾燥し、目的物(化合物127)1.12g(収率51%)を得た。

[0567] Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1):0.21

[0568] MS(ESI) m/z : 470, 0 ($[M + H]^+$).

(第2工程)

[0569] [化112]



[0570] 化合物127(1. 12g)をジオキサン(10mL)に懸濁させ、濃塩酸(3mL)を加え100°Cにて2時間攪拌した。反応液を0°Cに冷却し、2N NaOHを加えpHを約10とし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、ヘキサンを加えた。析出した固体をろ取りし、化合物134の粗生成物655. 5mgを得た。さらにろ液を濃縮しヘキサンを加えて析出した固体をろ取りし、化合物134の粗生成物320. 6mgを得た。この粗生成物320. 6mgをトルエンに溶解し、クロロギ酸4-ニトロフェニル(250mg)を加え、110°Cにて4. 5時間攪拌した。放冷後酢酸エチルを加えて析出した固体をろ取りし、目的物(化合物128)326. 4mgを得た。

[0571] Rf値(シリカゲルプレート、展開溶媒:ジクロロメタン:メタノール=10:1):0.41。

[0572] MS (ESI) m/z: 593. 1 ($[M+H]^+$).

(第3工程)

〔0573〕〔化113〕



[0574] 化合物128(97mg)をジクロロメタン(0. 17mL)に懸濁させ、N, N-ジメチルエチレンジアミン(0. 36mL)を加え、室温にて4時間搅拌した。反応液をジクロロメタンにて希釈し、水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーおよび薄層クロマトグラフィーにて精製し、目的物(化合物126)31. 3mg(収率43%)を得た。

[0575] R_f値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=10:1):0. 22。

[0576] ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ: 1. 60(6H, s), 2. 38(6H, s), 2. 61(2H, s), 3. 46(2H, s), 7. 12(1H, dd, J=8. 2, 1. 9Hz), 7. 53(1H, dd, J=8. 4, 2. 1Hz), 7. 59(1H, d, J=1. 6Hz), 7. 70(1H, d, J=1. 9Hz), 7. 79(1H, d, J=8. 5Hz), 7. 83(1H, d, J=8. 5Hz)。

[0577] MS(ESI)m/z:542. 0([M+H]⁺)。

[実施例62]

[0578] [化114]



[0579] 化合物128(102. 7mg)をジクロロメタン(0. 17mL)に懸濁させ、2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イルメチルアミン(0. 448mL)を滴下し、室温にて2. 5時間搅拌した。水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン(0. 2mL)に溶解し、6 N HCl(0. 4mL)を加え、室温にて2. 5時間搅拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ジクロロメタン:メタノール

=1:0~4:1)で精製し、目的物(化合物129)51mg(収率54%)を得た。

[0580] Rf値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=10:1):0. 32。

[0581] MS(ESI)m/z:545. 0([M+H]⁺)。

[実施例63]

[0582] [化115]



[0583] 実施例61第3工程と同様な方法により、化合物128(97mg)より目的物(化合物130)35. 3mg(収率42%)を得た。

[0584] Rf値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=10:1):0. 35。

[0585] MS(ESI)m/z:515. 1([M+H]⁺)。

[実施例64]

[0586] [化116]



[0587] 実施例61第3工程と同様な方法により、化合物128(97mg)より目的物(化合物131)55. 4mg(収率62%)を得た。

Rf値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=10:1):0. 31。

[0588] ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ:1. 60(6H, s), 2. 36(6H, s), 2. 71(2H, t, J=5. 5Hz), 4. 43(2H, t, J=5. 5Hz), 7. 12(1H, dd, J=8. 3, 1. 9Hz), 7. 53(1H, dd, J=8. 3, 1. 9Hz), 7. 66(1H, d, J=1. 9Hz), 7. 71(1H, d, J=1. 9Hz), 7. 80(2H, d, J=8. 3Hz)。

[0589] MS(ESI)m/z:543. 0([M+H]⁺)。

[実施例65]

[0590] [化117]



[0591] 化合物128(102mg)をジクロロメタン(0. 17mL)に懸濁させ、2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イルメタノール(0. 45mL)およびトリエチルアミン(0. 048mL)を滴下し、室温にて1. 5時間搅拌した。水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロラン(0. 2mL)に溶解し、6N HCl(0. 6mL)を加え、室温にて1. 5時間搅拌した。2N NaOHを加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ジクロロメタン:メタノール=1:0~9:1)で精製し、目的物(化合物132)55. 3mg(収率59%)を得た。

[0592] RI値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=10:1):0. 22。

[0593] MS (ESI)m/z:546. 2([M+H]⁺)。

[実施例66]

[0594] [化118]



[0595] 化合物128(100mg)をジクロロメタン(0. 17mL)に懸濁させ、エチレングリコール(0. 189mL)およびトリエチルアミン(0. 047mL)を滴下し、室温にて30分間搅拌した。水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮しフラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ジクロロメタン:メタノール=1:0~9:1)で精製し、目的物(化合物133)56. 6mg(収率71%)を得た。

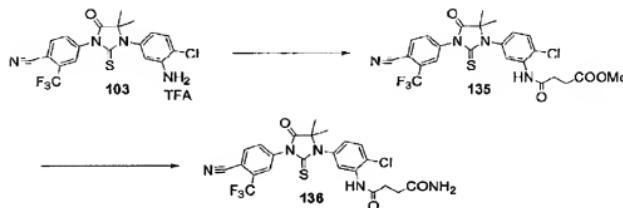
[0596] ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ: 1. 62(6H, s), 1. 96(1H, s), 3. 92~3. 99(2H, br m), 4. 45~4. 50(2H, m), 7. 21(1H, dd, J=8. 2, 1. 9Hz), 7. 5

3 (1H, dd, $J=8.2, 1.9\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.87 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 10.65 (1H, brs).

MS (ESI) $m/z: 516.1$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[実施例67]

[0597] [化118-1]



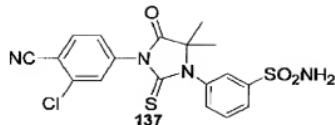
[0598] 化合物103 (50mg)をジクロロメタンに溶解し、トリエチルアミン (0.04mL) および4-クロロ-4-オキソ酪酸メチル (0.018mL) を加え、室温にて2時間搅拌した。トリエチルアミン (0.04mL) を加え2時間搅拌した。4-クロロ-4-オキソ酪酸メチル (0.018mL) を加え、室温にて1時間搅拌した。水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、化合物135の粗生成物68.8mgを得た。この粗生成物65mgに0°Cにて7Nアソモニア/メタノール (2mL) を加え、50°Cにて4時間搅拌した。放冷後減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーおよび薄層クロマトグラフィーで精製し、目的物(化合物136) 32.3mgを得た。

[0599] R_f値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=10:1): 0.24。

[0600] MS (ESI) $m/z: 538.0$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[実施例68]

[0601] [化119]



[0602] (第1工程)

[0603] [化120]



[0604] 化合物137(2.03g)を酢酸エチル(10mL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(1.47mL)を滴下し、室温にて終夜攪拌した。反応液にヘキサン(20mL)を加え、終夜放置した。析出した固体をろ取り、真空乾燥して目的物(化合物138)2.37g(収率92%)を得た。

[0605] R_f値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:2):0.29。

[0606] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 3.04(3H, s), 3.21(3H, s), 7.68(1H, t, J=8.1Hz), 8.18(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.1Hz), 8.37(1H, d, J=8.1Hz), 8.71(1H, s)。

[0607] MS(ESI)m/z:258.1([M+H]⁺)。

(第2工程)

[0608] [化121]



[0609] 化合物138(1. 18g)をメタノール(50mL)およびピタラヒドロフラン(15mL)に溶解し、10%Pd/C(108mg)を加え、水素雰囲気下室温にて終夜攪拌した。反応液をろ過し、減圧濃縮し、真空乾燥して目的物(化合物139)1. 02g(收率98%)を得た。

[0610] Rf値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:2):0. 097。

[0611] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3. 03(3H, d, $J=2. 2\text{Hz}$), 3. 13(3H, d, $J=2. 6\text{Hz}$), 3. 86(2H, s), 6. 77-6. 80(1H, m), 7. 22-7. 26(3H, m), 8. 11(1H, s)。

(第3工程)

[0612] [化122]



[0613] 化合物139(250mg)および2-ブロモ-2-メチルプロピオニ酸(185mg)をジオキサン(1. 1mL)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(0. 385mL)を加え70°Cにて2時間攪拌した。放冷後、6N HClを加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタンに溶解し、室温にて攪拌しながら、ジアゾメタンのエーテル溶液(N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジンを40%KOH水溶液に溶解し、エーテルで抽出して調製した)を反応液の黄色が消えなくなるまで加えた。反応液を減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物(化合物140)275. 5mg(收率77%)を得た。

[0614] Rf値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:1):0. 079。

[0615] MS(ESI) m/z : 328. 0([$\text{M}+\text{H}]^+)$ 。

(第4工程)

[0616] [化123]



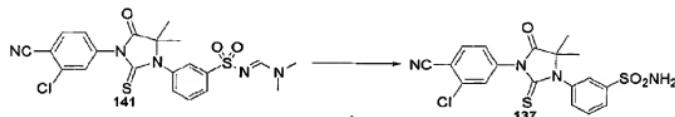
[0617] 実施例15第3工程と同様な方法により、化合物140(327mg)より目的物(化合物141)322.3mg(収率80%)を得た。

[0618] R_f値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:1):0.24。

[0619] MS(ESI)m/z:490.1([M+H]⁺)。

(第5工程)

[0620] [化124]



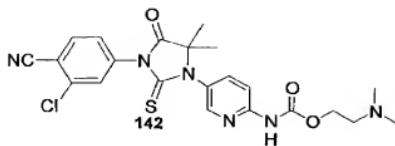
[0621] 化合物141(222.3mg)をエタノール(0.3mL)に溶解し、4N硫酸(0.3mL)を加え、90°Cにて5時間搅拌した。放冷後、水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール(0.2mL)に溶解し、4.5N硫酸(0.2mL)を加え、90°Cにて1.5時間搅拌した。放冷後、水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーおよび薄層クロマトグラフィーで精製し、目的物(化合物137)78mg(収率39%)を得た。

[0622] ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ: 1.60(6H, s), 4.92(2H, s), 7.48-7.54(2H, m), 7.67(1H, d, J=1.9Hz), 7.71(1H, t, J=7.9Hz), 7.81(1H, d, J=8.2Hz), 7.89(1H, t, J=1.9Hz), 8.06(1H, dt, J=7.9, 1.9Hz)。

[0623] MS(ESI)m/z:435.0([M+H]⁺)。

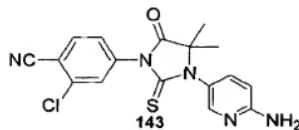
[実施例69]

[0624] [化125]



[0625] 出発原料の化合物143は、実施例56第1～2工程および実施例22第6工程と同様な方法により合成した。

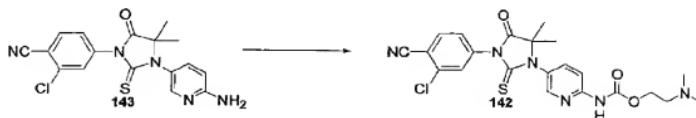
[0626] [化126]



[0627] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.50(6H, s), 6.37(2H, s), 6.58(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.37(1H, dd, $J=8.8, 2.6\text{Hz}$), 7.75(1H, dd, $J=8.2, 1.8\text{Hz}$), 7.88(1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 8.21(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$)。

[0628] MS (ESI) m/z :372. 1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0629] [化127]



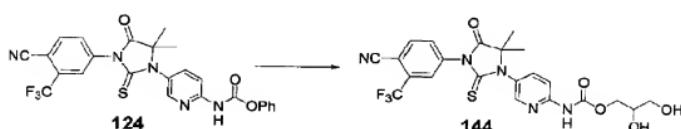
[0630] 化合物143(150mg)をジオキサン(15mL)に溶解しトリエチルアミン(0.558mL)を加え、窒素雰囲気下0℃に冷却した。トリホスゲン(119mg)を加え10分間攪拌した後ジメチルアミノエタノール(0.801mL)を加え、室温にて10分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(NHシ

リカゲル、展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝1:0～0:1) および薄層クロマトグラフィー(展開溶媒；ジクロロメタン：メタノール＝15:1) で精製し、目的物(化合物142) 50 mg(収率26%)を得た。

[0631] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 1. 51 (6H, s), 2. 20 (6H, s), 2. 52 (2H, t, J =5. 9Hz), 4. 22 (2H, t, J =5. 9Hz), 7. 73 (1H, dd, J =8. 4, 1. 8Hz), 7. 80 (1H, dd, J =9. 0, 2. 6Hz), 8. 00 (1H, d, J =9. 0Hz), 8. 03 (1H, d, J =1. 8Hz), 8. 19 (1H, d, J =8. 4Hz), 8. 26 (1H, d, J =2. 6Hz), 10. 48 (1H, s)。

[0632] $\text{MS}(\text{ESI})\text{m/z: 487. 1}([\text{M}+\text{H}]^+)$ 。

[実施例70]



[0634] 化合物124(75mg)および2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イルメタノール(0. 106mL)をジクロロメタン(1. 5mL)に溶解し、トリエチルアミン(0. 12mL)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン(2mL)に溶解し、6N HCl(1mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、目的物(化合物144)40mg(収率53%)を得た。

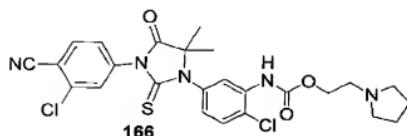
[0635] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 60(6H, s), 2. 14(1H, s), 2. 65(1H, d, J =4. 4Hz), 3. 65-3. 79(2H, m), 4. 01-4. 04(1H, m), 4. 34(2H, dd, d, J =21. 7, 11. 6, 5. 2Hz), 7. 66(1H, dd, J =8. 9, 2. 3Hz), 7. 85(1H, d, J =8. 1, 1. 8Hz), 7. 96(1H, d, J =1. 8Hz), 7. 99(1H, d, J =8. 1Hz), 8

. 12 (1H, s), 8. 17 (1H, d, $J=8. 9$ Hz), 8. 26 (1H, d, $J=2. 3$ Hz)。

[0636] MS (ESI) m/z :524. 0 ([M+H]⁺)。

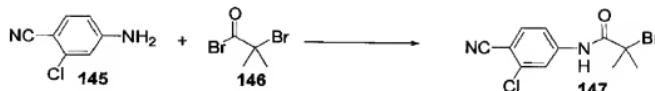
[実施例71]

[0637] [化129]



[0638] (第1工程)

[0639] [化130]



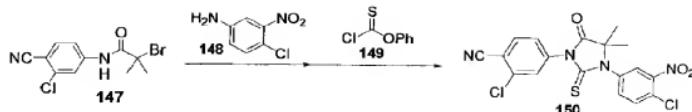
[0640] 化合物145(3. 08g)をジクロロメタン(90mL)に溶解し、水(100mL)および炭酸カリウム(3. 08g)を加え、化合物146(2. 48mL)を0°Cにて滴下し、室温にて終夜攪拌した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=1:0~3:1)で精製し、目的物(化合物147)5. 31g(収率87%)を得た。

[0641] R_f値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=2:1):0. 55。

[0642] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :2. 05(6H, s), 7. 51(1H, dd, $J=8. 5, 1. 9$ Hz), 7. 64(1H, d, $J=8. 5$ Hz), 7. 92(1H, d, $J=1. 9$ Hz), 8. 61(1H, s)。

(第2工程)

[0643] [化131]



[0644] 化合物147(10. 0g)、化合物148(5. 72g)および水素化ナトリウム(60% in oil, 1. 59g)をテトラヒドロフラン(67mL)に溶解し、窒素雰囲気下、45℃にて1時間搅拌した。反応液を0℃に冷却し、水素化ナトリウム(60% in oil, 7. 96g)を加え、化合物149(13. 76mL)を滴下した。0℃にて10分間、室温にて30分間搅拌した。反応液をt-ブチルメチルエーテルで希釈し、0℃に冷却した飽和塩化アンモニウム水溶液に注いだ。有機層を飽和食塩水で洗净し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製した。ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒から析出した固体をろ取し、真空乾燥して目的物(化合物150)3. 22g(収率22%)を得た。

[0645] R_f値(シリカゲルプレート、ヘキサン-酢酸エチル=2:1):0. 39。

[0646] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1. 62(6H, s), 7. 48-7. 53(2H, m), 7. 66(1H, s), 7. 75(1H, d, J=8. 4Hz), 7. 83(1H, d, J=8. 4Hz), 7. 90(1H, d, J=1. 1Hz)。

(第3工程)

[0647] [化132]



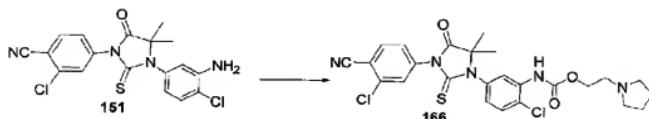
[0648] 化合物150(3. 22g)をエタノール(60mL)に溶解し、鉄粉(4. 13g)および濃塩酸(0. 3mL)を加え、90分間加熱還流した。反応液をろ過し、ろ過物を酢酸エチルで洗净し、その洗净液を減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(NHシリカ、ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、目的物(化合物151)2. 34g(収率78%)を得た。

[0649] Rf値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:1):0. 55。

[0650] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 57(6H, s), 4. 24(2H, s), 6. 60(1H, dd, $J=8. 3, 2. 3\text{Hz}$), 6. 67(1H, d, $J=2. 3\text{Hz}$), 7. 39(1H, d, $J=8. 3\text{Hz}$), 7. 51(1H, dd, $J=8. 2, 1. 9\text{Hz}$), 7. 67(1H, d, $J=1. 9\text{Hz}$), 7. 80(1H, d, $J=8. 2\text{Hz}$)。

(第4工程)

[0651] [化133]



[0652] トリホスゲン(194mg)をジクロロメタン(2mL)に溶解し、0°Cにてジイソプロピルエーテルアミン(0. 086mL)および化合物151(80mg)のジクロロメタン溶液を加え、0°Cにて5分間、室温にて20分間攪拌した。反応液を0°Cに冷却し、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン(0. 648mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーおよび薄層クロマトグラフィーで精製し、目的物(化合物166)52mg(収率48%)を得た。

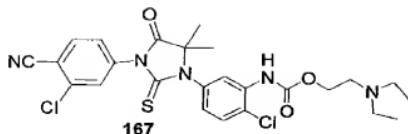
[0653] Rf値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=20:1):0. 28。

[0654] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 60(6H, s), 1. 83(4H, br s), 2. 60(4H, br s), 2. 82(2H, t, $J=5. 6\text{Hz}$), 4. 33(2H, t, $J=5. 6\text{Hz}$), 6. 95(1H, d d, $J=8. 6, 2. 4\text{Hz}$), 7. 39(1H, s), 7. 51(2H, d, $J=8. 4\text{Hz}$), 7. 68(1H, d, $J=1. 8\text{Hz}$), 7. 81(1H, d, $J=8. 4\text{Hz}$), 8. 26(1H, d, $J=1. 8\text{Hz}$)。

[0655] MS(ESI)m/z:546. 1([M+H] $^+$)。

[実施例72]

[0656] [化134]



[0657] 実施例71と同様な方法により合成した。

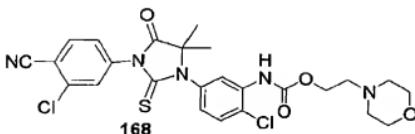
[0658] Rf値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=20:1):0. 27。

[0659] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 06(6H, t, $J=7. 1\text{Hz}$), 1. 60(6H, s), 2. 62(4H, q, $J=7. 1\text{Hz}$), 2. 76(2H, t, $J=5. 9\text{Hz}$), 4. 27(2H, t, $J=5. 9\text{Hz}$), 6. 95(1H, dd, $J=8. 4, 2. 2\text{Hz}$), 7. 33(1H, s), 7. 49-7. 53(2H, m), 7. 68(1H, d, $J=1. 8\text{Hz}$), 7. 81(1H, d, $J=8. 4\text{Hz}$), 8. 26(1H, d, $J=1. 8\text{Hz}$)。

[0660] MS(ESI)m/z:548. 0([$\text{M}+\text{H}]^+$)。

[実施例73]

[0661] [化135]



[0662] 実施例71と同様な方法により合成した。

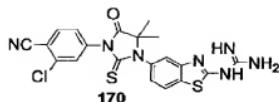
[0663] Rf値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=2:3):0. 14。

[0664] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1. 60(6H, s), 2. 52-2. 54(4H, br m), 2. 70(2H, t, $J=5. 6\text{Hz}$), 3. 74(4H, t, $J=4. 8\text{Hz}$), 4. 33(2H, t, $J=5. 6\text{Hz}$), 6. 97(1H, dd, $J=8. 0, 2. 1\text{Hz}$), 7. 33(1H, s), 7. 49-7. 54(2H, m), 7. 68(1H, d, $J=1. 8\text{Hz}$), 7. 81(1H, d, $J=8. 1\text{Hz}$), 8. 25(1H, s)。

[0665] MS(ESI)m/z:562. 1([$\text{M}+\text{H}]^+$)。

[実施例74]

[0666] [化136]



[0667] (第1工程)

[0668] [化137]



[0669] 化合物134(100mg)をN, N-ジメチルアセタミド(0. 234mL)に溶解し、N, N'-ビス-Boc-アニルピラゾール(225mg)およびトリフルオロ酢酸(0. 054mL)を加え、室温にて19時間攪拌した。さらにトリフルオロ酢酸(0. 054mL)を加え室温で5時間、50°Cで19時間攪拌した。水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を乾燥し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:0~2:1)で精製し、目的物(化合物169)34mg(収率22%)を得た。

[0670] R_f値(シリカゲルプレート、クロロホルム:メタノール=19:1):0. 91。[0671] MS (ESI) m/z: 670. 2 ([M+H]⁺)。

(第2工程)

[0672] [化138]



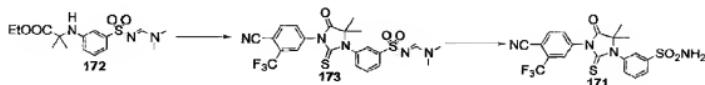
[0673] 実施例55第2工程と同様な方法により、化合物170を合成した。

[0674] Rf値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:1):0. 11。

[0675] MS (ESI)m/z:470. 0 ([M+H]⁺)。

[実施例75]

[0676] [化139]



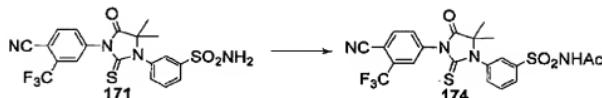
[0677] 実施例68第4工程および第5工程と同様な方法により、目的物(化合物171)を合成した。ただし、化合物173を製造する工程においては塩基としてジイソプロピルアミンを用い、溶媒としてジメチルホルムアミドを用いた。化合物171を製造する工程においては酸として6N塩酸を用い、溶媒としてジオキサンを用いた。

[0678] Rf値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=20:1):0. 38。

[0679] MS (ESI)m/z:469. 1 ([M+H]⁺)。

[実施例76]

[0680] [化140]



[0681] 化合物171(80mg)をジクロロメタン(3. 5mL)に溶解し、無水酢酸(0. 0484mL)およびトリエチルアミン(0. 0714mL)を加え、室温にて16時間攪拌した。水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン-メタノール)で精製し、目的物(化合物174)67. 3mg(収率77%)を得た。

[0682] Rf値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=20:1):0. 33。

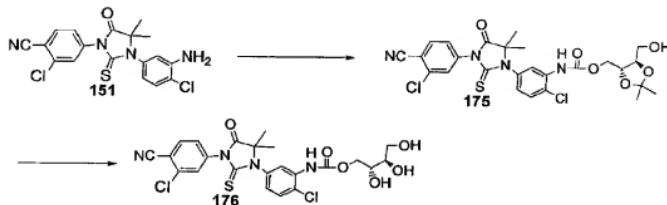
[0683] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 1. 64(6H, s), 2. 09(3H, s), 7. 63(1H, d, J=8. 1Hz), 7. 75(1H, t, J=8. 1Hz), 7. 84(1H, d, J=8. 1Hz), 7. 96-

8. 01(3H, m), 8. 12(1H, s), 8. 18(1H, d, $J=8. 1\text{Hz}$)。

[0684] MS (ESI) m/z :511. 1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

〔実施例77〕

[0685] 〔化141〕



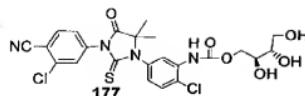
[0686] トリホスゲン(240mg)をジクロロメタン(1mL)に溶解し、0°Cにてジイソプロピルエチルアミン(0. 09mL)および化合物151(80mg)のジクロロメタン(1. 5mL)溶液を加え、室温にて20分間攪拌した。反応液を0°Cに冷却し、(−)−2, 3−O−イソプロピリデン−D−スレイトール(990mg)およびトリエチルアミン(0. 68mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン酢酸エチル=7:3~1:1)で精製し化合物175を得た。これをテトラヒドロフラン(0. 2mL)に溶解し、6N塩酸(0. 4mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィーで精製し、目的物(化合物176)44. 4mg(収率33%)を得た。

[0687] R_f 値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=10:1):0. 35。

[0688] MS (ESI) m/z :552. 9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

〔実施例78〕

[0689] 〔化142〕



[0690] 本化合物は実施例77と同様な方法により合成された。

[0691] Rf値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=10:1):0. 35。

[0692] MS(ESI)m/z:575. 0([M+Na]⁺)。

[実施例79]

[0693] [化143]



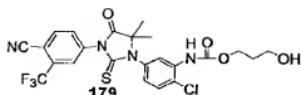
[0694] トリホスゲン(240mg)をジクロロメタン(0. 5mL)に溶解し、0°Cにてジイソプロピルエチルアミン(0. 09mL)および化合物151(100mg)のジクロロメタン(1mL)溶液を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を0°Cに冷却し、ペンタエリスリトール(673mg)およびジイソプロピルエチルアミン(0. 86mL)のジクロロメタン(1mL)溶液を加え、室温にて終夜攪拌した。水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーおよび薄層クロマトグラフィーで精製し、目的物(化合物178)25. 7mg(収率18%)を得た。

[0695] Rf値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=10:1):0. 18。

[0696] MS(ESI)m/z:567. 0([M+H]⁺)。

[実施例80]

[0697] [化144]



[0698] 本化合物は実施例79と同様な方法により合成された。

[0699] RF値(シリカゲルプレート、クロロホルム:メタノール=20:1):0.22。

[0700] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.62(6H, s), 1.81(1H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 1.92-1.98(2H, m), 3.75-3.79(2H, m), 4.38(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.98(1H, dd, $J=8.5, 2.4\text{Hz}$), 7.28(1H, s), 7.53(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.84(1H, dd, $J=8.4, 1.7\text{Hz}$), 7.96(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$), 7.99(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.25(1H, s)。

[0701] MS(ESI)m/z:541.1([M+H] $^+$)。

[実施例81]

[0702] [化145]



[0703] 化合物151(200mg)をジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、4N塩酸(0.123mL)およびナトリウムジシアニド(89mg)を加え、窒素雰囲気下40°Cにて2時間搅拌した。放冷後、4N塩酸(0.246mL)およびナトリウムジシアニド(89mg)を加え、窒素雰囲気下40°Cにて2時間搅拌した。放冷後、4N塩酸(0.246mL)およびナトリウムジシアニド(89mg)を加え、窒素雰囲気下40°Cにて終夜搅拌した。放冷後、4N塩酸(0.246mL)およびナトリウムジシアニド(89mg)を加え、窒素雰囲気下40°Cにて2時間搅拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:0~1:3)および薄層クロマ

トグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:3)で精製し、目的物(化合物180)50mg(収率22%)を得た。

[0704] R_f値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:2):0. 23。

[0705] MS (ESI)m/z:471. 9 ([M+H]⁺)。

[実施例82]

[0706] [化146]



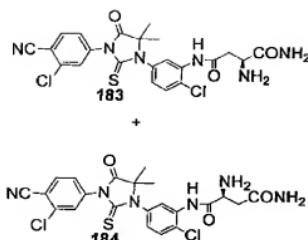
[0707] 化合物151(20mg)をジクロロメタン(0. 04mL)に溶解し、トリエチルアミン(0. 0057mL)を加えた。反応液を0°Cに冷却し、無水トリフルオロメタンスルホン酸(0. 016mL)を滴下し、10分間攪拌した。反応液に0. 1N NaOHを加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製し、目的物(化合物181)のトリエチルアミンとの塩として7. 4mgを得た。

[0708] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 1. 29 (9H, t, J=7. 3Hz), 3. 13 (6H, q, J=7. 3Hz), 6. 90 (1H, dd, J=8. 4, 2. 3Hz), 7. 45-7. 51 (3H, m), 7. 67 (1H, d, J=1. 6Hz), 7. 79 (1H, d, J=8. 5Hz)。

[0709] MS (ESI)m/z:537. 0 ([M+H]⁺)。

[実施例83]

[0710] [化147]



[0711] (第1工程)

[0712] [化148]



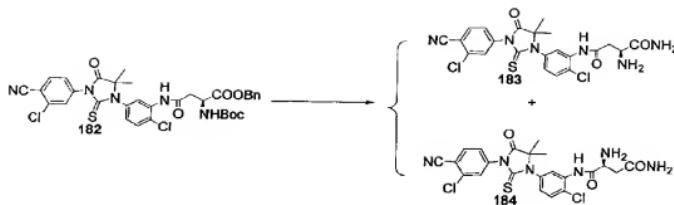
[0713] Boc-Asp-OBzl(180mg)をジクロロメタン(1mL)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(0.193mL)を加えた。0°Cに冷却し、塩化チオニル(0.0365mL)を滴下し、0°Cにて5分間攪拌した。化合物151(150mg)を加え、0°Cにて10分間攪拌した。ジメチルアミノビリジン(48.8mg)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物(化合物182)70.1mg(収率27%)を得た。

[0714] R_f値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:1):0.60。

[0715] MS (ESI) m/z: 732.0 ([M+Na]⁺)。

(第2工程)

[0716] [化149]



[0717] 化合物182(1mg)を7Nアンモニア メタノール溶液に溶解し、封管中、70°Cにて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、トリフルオロ酢酸(0.2mL)を加え、室温にて5分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物(化合物183および化合物184の混合物)0.9mgを得た。

[0718] 化合物A;

RT: 16. 838min.

[0719] MS (ESI) m/z : 519. 1 ($[M + H]^+$)。

[0720] 化合物B;

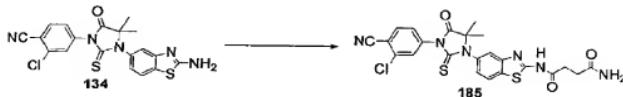
RT: 17. 278min.

[0721] MS (ESI) m/z : 519. 1 ($[M + H]^+$)。

(上記化合物AおよびBのうち、いずれか一方が化合物183であり、他方が化合物184である。)

[実施例84]

[0722] [化150]



[0723] 化合物134(50mg)をアセトニトリル(0.2mL)に溶解し、無水コハク酸(15mg)およびジメチルアミノピリジン(18.3mg)を加え、80°Cにて30分間攪拌した。無水フタル酸(30mg)およびジメチルアミノピリジン(36.6mg)を加え、80°Cにて30分間攪

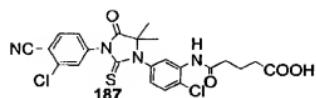
拌した。反応液を0°Cに冷却し、7Nアンモニア メタノール溶液(2mL)を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物(化合物185)9.5mg(収率15%)を得た。

[0724] Rf値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=10:1):0.30。

[0725] MS (ESI)m/z:527.0([M+H]⁺)。

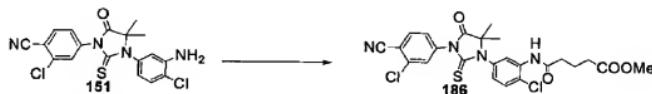
[実施例85]

[0726] [化151]



[0727] (第1工程)

[0728] [化152]



[0729] 化合物151(41mg)をジクロロメタン(3mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.021mL)および4-(クロロホルミル)酪酸メチル(0.021mL)を加え、室温にて2時間攪拌した。さらにトリエチルアミン(0.021mL)および4-(クロロホルミル)酪酸メチル(0.021mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を乾燥し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:0~65:35)で精製し、目的物(化合物186)45mg(収率84%)を得た。

[0730] Rf値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:1):0.44。

[0731] MS (ESI)m/z:532.9([M+H]⁺)。

(第2工程)

[0732] [化153]



[0733] 化合物186(34mg)をメタノール(1g)に溶解し、5%NaOH(0.3g)を加え、30℃にて2.5時間攪拌した。希塩酸で中和し、減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィーで精製し、目的物(化合物187)23mg(収率69%)を得た。

[0734] Rf値(シリカゲルプレート、クロロホルム:メタノール=10:1):0.48。

[0735] MS(ESI)m/z:518.9([M+H]⁺)。

[実施例86]

[0736] [化154]



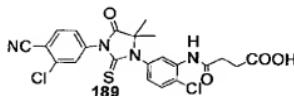
[0737] 化合物186(25mg)を7Nアンモニアメタノール溶液(3mL)に溶解し、70℃にて24時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、目的物(化合物188)5mg(収率21%)を得た。

[0738] Rf値(シリカゲルプレート、クロロホルム:メタノール=10:1):0.28。

[0739] MS(ESI)m/z:517.8([M+H]⁺)。

[実施例87]

[0740] [化155]



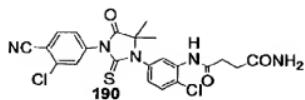
[0741] 実施例85と同様な方法により、化合物189を得た。

[0742] Rf値(シリカゲルプレート、クロロホルム:メタノール=10:1):0.31。

[0743] MS (ESI) m/z : 505. 0 ([M + H]⁺)。

[実施例88]

[0744] [化156]



[0745] 実施例86と同様な方法により、化合物190を得た。

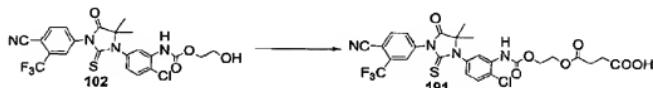
[0746] R_f値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=20:1):0. 21。

[0747] ¹H-NMR (270MHz, CD₃OD) δ: 1. 55 (6H, s), 2. 60 (2H, t, J=6. 7Hz), 2. 76 (2H, t, J=6. 7Hz), 7. 17 (1H, dd, J=8. 6, 2. 4Hz), 7. 57 (1H, d, J=8. 6Hz), 7. 62 (1H, dd, J=8. 4, 2. 0Hz), 7. 85 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 93 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 99 (1H, d, J=2. 4Hz)。

[0748] MS (ESI) m/z : 503. 9 ([M + H]⁺)。

[実施例89]

[0749] [化157]



[0750] 化合物102(100mg)および無水コハク酸(24. 7mg)をジクロロメタン(1mL)に溶解し、0°Cにてジイソプロピルエチルアミン(0. 043mL)を加え、室温にて2時間搅拌した。水および0. 5N塩酸を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)で精製し、目的物(化合物191)102. 9mg(収率86%)を得た。

[0751] R_f値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=10:1):0. 44。

[0752] MS (ESI) m/z : 626. 9 ([M + H]⁺)。

[実施例90]

[0753] [化158]



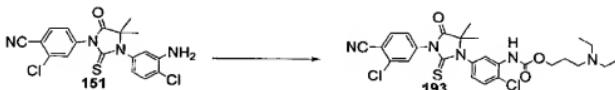
[0754] 化合物102(100mg)およびN,N-ジメチルグリシン(39mg)をジクロロメタン(1.9mL)に溶解し、1-(N,N-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイド塩酸塩(73mg)およびジメチルアミノピリジン(23mg)を加え、室温にて4.5時間攪拌した。1-(N,N-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイド塩酸塩(36.5mg)およびジメチルアミノピリジン(11.5mg)を加え、室温にて2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を水および飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物(化合物192)68mg(収率58%)を得た。

[0755] Rf値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:1):0.25。

[0756] MS(ESI)m/z:612.0([M+H]⁺)。

[実施例91]

[0757] [化159]



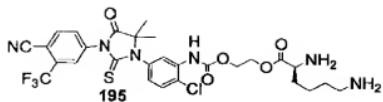
[0758] 実施例71と同様な方法により、化合物193を得た。

[0759] Rf値(シリカゲルプレート、ジクロロメタン:メタノール=20:1):0.18。

[0760] MS(ESI)m/z:562.2([M+H]⁺)。

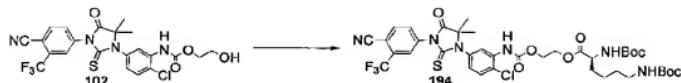
[実施例92]

[0761] [化160]



[0762] (第1工程)

[0763] [化161]



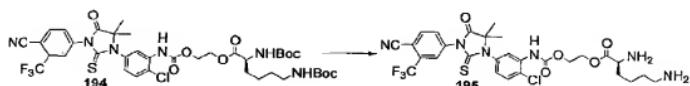
[0764] 化合物102(200mg)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、Boc-Lys(Boc)-OH(263mg)を加え、窒素雰囲気下、0°Cにて1-(N,N-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイド塩酸塩(146mg)およびジメチルアミノピリジン(46mg)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、10%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物(化合物194)290mg(収率89%)を得た。

[0765] Rf 値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:1):0.48。

[0766] MS(ESI) m/z : 877, 1 ($[M + Na]^+$).

(第2工程)

[0767] [化162]



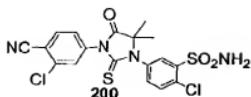
[0768] 化合物194(290mg)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(5mL)を加え、窒素雰囲気下、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して目的物(化合物195)をトリフルオロ酢酸塩として400mg得た。

[0769] Rf値(NHプレート、ジクロロメタン:メタノール=20:1):0.41.

[0770] MS (ESI) m/z : 655. 2 ([$M + H$]⁺)。

[実施例93]

[0771] [化163]



[0772] (第1工程)

[0773] [化164]



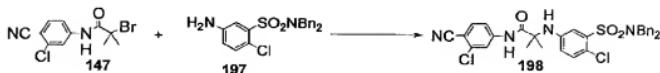
[0774] 化合物196 (880. 9mg)をジクロロメタン (16mL) に懸濁させ、0°Cにてジベンジルアミン (2. 25mL) を滴下し、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルおよびヘキサンを加え、沈殿をろ取りし、真空乾燥して目的物(化合物197) 583. 0mg (収率39%)を得た。

[0775] RF値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=2:1): 0. 32。

[0776] MS (ESI) m/z : 387. 0 ([$M + H$]⁺)。

(第2工程)

[0777] [化165]



[0778] 化合物147 (301. 7mg)および化合物197 (386. 9mg)をテトラヒドロフラン (5mL) に溶解し、窒素雰囲気下、0°Cにてカリウム t-ブロトキシド (116. 1mg)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し

、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物(化合物198)28

7. 5mg(收率47%)を得た。

[0779] R_f値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=2:1):0. 16。

[0780] MS (ESI) m/z: 607. 0 ([M+H]⁺)。

(第3工程)

[0781] [化166]



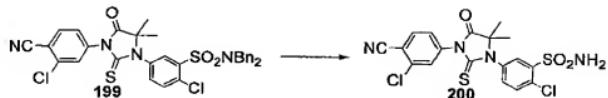
[0782] 化合物198(271. 2mg)をテトラヒドロフラン(3mL)に溶解し、窒素雰囲気下、0℃にて水素化ナトリウム(120mg)および化合物149(0. 2mL)を加え、室温にて30分間搅拌した。0℃にて反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:0~3:2)で精製し、目的物(化合物199)141. 9mg(收率49%)を得た。

[0783] R_f値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:1):0. 62。

[0784] MS (ESI) m/z: 649. 1 ([M+H]⁺)。

(第4工程)

[0785] [化167]



[0786] 化合物199(109. 9mg)に0℃にてトリフルオロメタンスルホン酸(1mL)を加え、室温にて5分間搅拌した。反応液を氷冷した水に加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して目

的物(化合物200)を得た。

[0787] Rf値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:3):0. 53。

[0788] MS(ESI)m/z:469. 0([M+H]⁺)。

[実施例94]

[0789] [化168]



[0790] 化合物200(38. 4mg)をジクロロメタン(1. 6mL)に溶解し、無水酢酸(0. 023mL)およびトリエチルアミン(0. 034mL)を加え、室温にて3時間搅拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を乾燥し、減圧濃縮して目的物(化合物201)を得た。

[0791] Rf値(シリカゲルプレート、ヘキサン:酢酸エチル=1:3):0. 25。

[0792] MS(ESI)m/z:511. 0([M+H]⁺)。

[実施例95]

[0793] [化169]



[0794] 化合物134(21. 3mg)および2-[N, N-ビス(トリフルオロメタンスルホニル)アミノ]ピリジン(53. 5mg)をテトラヒドロフラン(0. 2mL)に溶解し、0°Cにて1M-ナトリウムヘキサメチルジシラジド テトラヒドロフラン溶液(0. 2mL)を滴下し、30分間搅拌した。反応液にメタノール(1mL)を加え、薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)で精製し、目的物(化合物202)12. 7mg(收率46%)を得た。

[0795] Rf値(NHプレート、ジクロロメタン:メタノール=10:1):0. 25。

[0796] MS(ESI)m/z:560. 0([M+H]⁺)。

[生物評価試験]

11A11B2細胞の作製

HeLa細胞(大日本製薬(株)より購入)を、チャコール処理した牛胎児血清(以下、DCC-FBS)3 %を含むフェノールレッド不含Dulbecco's Modified Eagle Medium(以下、フェノールレッドフリー-DMEM)で一晩培養した。MMTV-Luc-Hygベクター(アンドロゲンレスポンスエレメントとしてmouse mammary tumor virus long terminal repeatをもつレポータープラスミド:A.T.C.C.より購入したGM-CATベクター(A.T.C.C. No.6728 2)のクロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ遺伝子をホタルレシフェラーゼ遺伝子に置換し、薬剤耐性遺伝子としてハイグロマイシン耐性遺伝子を挿入したベクター)とpSG5-hAR-neo(ヒトのアンドロゲン受容体の発現ベクター: SV40プロモーターの制御下にアンドロゲンレセプター遺伝子を有し、薬剤耐性遺伝子としてネオマイシン耐性遺伝子を挿入したベクター)を、FuGENETM6 Transfection Reagent (Rocheより入手した)を用いてHeLa細胞にトランスフェクションした。

[0797] トランスフェクションした細胞は、500 μ g/mLのネオマイシン、300 μ g/mLのハイグロマイシンおよび10 %牛胎児血清(以下、FBS)を含むDMEMで培養することにより、ジヒドロテストステロン(DHT)により用量依存的に転写活性が上昇するクローニングを得た。得られたクローニング(11A11B2細胞)は400 μ g/mLのネオマイシン、200 μ g/mLのハイグロマイシンおよび10 % FBSを含むDMEMで維持・継代し、アンドロゲンレセプターレポータージーンアッセイ実施の3~4日前に10 % DCC-FBSを含むフェノールレッドフリー-DMEMで継代した。

[0798] 試験例1:アンドロゲン受容体に対するアゴニスト作用の測定

11A11B2細胞を3 % DCC-FBSを含むフェノールレッドフリー-DMEM(以下、アッセイ培地)で 1.0×10^4 /wellとなるよう白色・クリアボトム96 wellマイクロプレート(COSTAR)に播種し、一晩培養した。実施例化合物または比較例化合物を含むアッセイ培地を、実施例化合物または比較例化合物の終濃度が1、10、100、1000、10000 nmol/Lとなるよう添加し、48時間培養後、転写活性値を測定した。転写活性はBright-GloTM Luciferase Assay System(Promega)で測定した。

[0799] 上記の方法で測定した転写活性から、0.1 nmol/L DHTによる転写活性値を100 %、

アッセイ培地のみの転写活性値を0 %として実施例化合物の転写活性率を算出した。5 %の転写活性を示す化合物濃度(EC5値)は5 %を挟む2点の直線式より算出した。

[0800] **試験例2: アンドロゲン受容体に対するアンタゴニスト作用の検討**

11A11B2細胞をアッセイ培地で 1.0×10^4 /wellとなるよう白色・クリアポトム96 wellマイクロプレート(COSTAR)に播種し、一晩培養した。DHTを含むアッセイ培地をDHTの終濃度が0.1 nmol/Lとなるよう、実施例化合物または比較例化合物を含むアッセイ培地を、実施例化合物または比較例化合物の終濃度が1、10、100、1000、10000 nmol/Lとなるようそれぞれ添加し、48時間培養後、転写活性値を測定した。転写活性はBright-GloTM Luciferase Assay System(Promega)で測定した。

[0801] 上記の方法で測定した転写活性から、0.1 nmol/L DHTによる転写活性値を100 %、アッセイ培地のみの転写活性値を0 %として実施例化合物の転写活性率を算出した。

[0802] 本試験系[試験例2]では、アンタゴニスト活性とアゴニスト活性とを併せ持つ化合物では転写活性が50 %まで低下しない場合がある。そこで、50 %の転写活性を示す化合物濃度(IC50値)の算出には、[試験例2](アンタゴニスト作用の検討)の転写活性率から[試験例1](アゴニスト作用の検討)の転写活性率を差し引いた値を用いた。IC50値は50 %を挟む2点の直線式より算出した。

[0803] 試験例1および2の結果を表1に示す。

[0804] [表10-1]

表1

化合物	EC5(nM)	IC50(nM)	EC5/IC50
4-[3-(1-エトキシカルボニルビペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル (実施例2の化合物)	8000	80	100
4-[3-(1-アセチルビペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル (実施例4の化合物)	>10000	300	>33
4-[3-(1-エタンスルホニルビペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル (実施例5の化合物)	>10000	300	>33
4-[3-(1-アセチルビペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル (実施例6の化合物)	>10000	200	>50
4-[3-(1-プロピオニルビペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル (実施例7の化合物)	>10000	300	>33
4-[3-(1-プロパンスルホニルビペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル (実施例8の化合物)	>10000	300	>33
4-[3-(1-エタンスルホニルビペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル (実施例9の化合物)	>10000	300	>33

[0805] [表10-2]

4- [3- (1-エタンスルホニルビペリジン-4-イル) -4, 4-ジメチル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチル-3-メチルベンゾニトリル (実施例 1.0 の化合物)	>10000	600	>16
4- [3- (1-ブロバンスルホニルビペリジン-4-イル) -4, 4-ジメチル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロ-3-メチルベンゾニトリル (実施例 1.1 の化合物)	>10000	300	>33
4- [3- (1-ブロビオニルビペリジン-4-イル) -4, 4-ジメチル-2, 5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロ-3-メチルベンゾニトリル (実施例 1.2 の化合物)	>10000	700	>14
{2-クロロ-5- [3- (4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル) -5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル] フェニル} カルバミン酸 エチルエステル (実施例 1.3 の化合物)	>10000	200	>50
4- {4, 4-ジメチル-3- [1- (3-メチルブチリル) -ビペリジン-4-イル]-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル}-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル (実施例 1.4 の化合物)	>10000	200	>50
4- [3- (2-アセチルアミノベンゾチアゾール-5-イル) -4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル (実施例 1.6 の化合物)	3000	40	75
{5- [3- (4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル) -5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-ベンゾチアゾール-2-イル} ウレア (実施例 1.8 の化合物)	>10000	100	>100

[0806] [表10-3]

{5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-ペンゾチアゾール-2-イル}ウレア (実施例19の化合物)	>10000	200	>50
{5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-ペンゾチアゾール-2-イル}ウレア (実施例20の化合物)	>10000	100	>100
N-{2-クロロ-4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-フェニル}-2-ビペラジン-1-イルアセタミド (実施例21の化合物)	>10000	500	>20
4-[3-(3-アセチルアミノ-4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルペンゾニトリル (実施例22の化合物)	>10000	200	>50
4-[3-(3-イソプロポキシカルボニルアミノ-4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルペンゾニトリル (実施例23の化合物)	>10000	500	>20
4-[3-(3-エトキシカルボニルアミノ-4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-メトキシペンゾニトリル (実施例24の化合物)	>10000	200	>50
4-[3-(3-イソプロポキシカルボニルアミノ-4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-メトキシペンゾニトリル (実施例25の化合物)	>10000	400	>25

[0807] [表10-4]

4-[3-(3-n-プロポキシカルボニルアミノ-4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-メトキシベンゾニトリル(実施例2.6の化合物)	>10000	200	>50
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 3-ヒドロキシプロピルエステル(実施例2.7の化合物)	>10000	400	>25
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル(実施例2.8の化合物)	>10000	500	>20
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 2-(4-メチルビペラジン-1-イル)エチルエステル(実施例2.9の化合物)	>10000	500	>20
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 メチルエステル(実施例3.0の化合物)	>10000	500	>20
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 2-ジメチルアミノニチルエステル(実施例3.1の化合物)	>10000	600	>16

[0808] [表10-5]

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 3-ジメチルアミノプロピルエステル (実施例32の化合物)	>10000	500	>20
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 4-ヒドロキシブチルエステル (実施例33の化合物)	>10000	300	>33
4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ビペリジン-1-カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル (実施例36の化合物)	>10000	500	>20
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-アミノエチルエステル (実施例37の化合物)	>10000	700	>14
4-[3-(1-エチルアミノカルボニルビペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル (実施例38の化合物)	>10000	1000	>10
4-[3-(1-n-プロピルアミノカルボニルビペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル (実施例39の化合物)	>10000	900	>11

[0809] [表10-6]

4-[3-(1-エチルアミノカルボニルペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル (実施例4 0の化合物)	>10000	1000	>10
4-[3-(1-n-ブロピルアミノカルボニルペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル (実施例4 1の化合物)	>10000	500	>20
4-[3-(1-エチルアミノスルホニルペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル (実施例4 2の化合物)	>10000	700	>14
4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ペリジン-1-カルボン酸2-ヒドロキシエチルエステル (実施例4 4の化合物)	>10000	600	>16
4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ペリジン-1-カルボン酸2,3-ジヒドロキシプロピルエステル (実施例4 5の化合物)	>10000	1000	>10
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸2-ヒドロキシエチルエステル (実施例4 6の化合物)	>10000	300	>33
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸2-ヒドロキシエチルエステル (実施例4 7の化合物)	>10000	300	>33

[0810] [表10-7]

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸2-ヒドロキシエチルエステル (実施例4 8の化合物)	>10000	500	>20
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸2,3-ジヒドロキシプロピルエステル (実施例4 9の化合物)	>10000	300	>33
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸2,3-ジヒドロキシプロピルエステル (実施例5 0の化合物)	>10000	300	>33
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸2,3-ジヒドロキシプロピルエステル (実施例5 1の化合物)	>10000	1000	>10
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸2-ジメチルアミノエチルエステル (実施例5 2の化合物)	>10000	300	>33
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸2-ジメチルアミノエチルエステル (実施例5 3の化合物)	>10000	300	>33

[0811] [表10-8]

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸-2-ジメチルアミノエチルエステル (実施例5-4の化合物)	>10000	500	>20
N-[2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル]グアニジン (実施例5-5の化合物)	>10000	700	>14
4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド (実施例5-6の化合物)	>10000	400	>25
{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}カルバミン酸2-ジメチルアミノエチルエステル (実施例5-8の化合物)	>10000	500	>20
{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}カルバミン酸2-ヒドロキシエチルエステル (実施例6-0の化合物)	>10000	800	>33
1-(5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(2-ジメチルアミノエチル)ウレア (実施例6-1の化合物)	>10000	800	>33
1-(5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル)-3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)ウレア (実施例6-2の化合物)	>10000	1000	>10

[0812] [表10-9]

1-[5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル]-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア (実施例6 3の化合物)	>10000	300	>33
{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}カルバミン酸2-ジメチルアミノエチルエステル (実施例6 4の化合物)	>10000	200	>50
{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}カルバミン酸2, 3-ジヒドロキシプロピルエステル (実施例6 5の化合物)	>10000	200	>50
{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}カルバミン酸2-ヒドロキシエチルエステル (実施例6 6の化合物)	6000	100	60
N-{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-スクシニアミド (実施例6 7の化合物)	>10000	1000	>10
3-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾスルホニアミド (実施例6 8の化合物)	>10000	400	>25
(5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル)-カルバミン酸2-ジメチルアミノエチルエステル (実施例6 9の化合物)	>10000	500	>20

[0813] [表10-10]

{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル} カルバミン酸2, 3-ジヒドロキシプロピルエスチル (実施例70の化合物)	>10000	500	>20
比較例1	0.08	1	0.080
比較例2 (BP-139)	3000	800	3.8
比較例3 (ピカルクミド)	20	300	0.067
比較例4 (ヒドロキシフルタミド)	10	100	0.1

[0814] 比較例1:特開平4-308579の例12の化合物(4-(5-オキソ-2-チオキソ-3, 4, 4-トリメチル-1-イミダゾリジニル)-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル)

比較例2:特表平10-510845の実施例15の化合物(4-[3'-(2"-N-アセチルアミノエチル)-4', 4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル)

比較例3、4は公知化合物であり、公知の方法で製造することができる。

[0815] アゴニスト活性が低減された抗アンドロゲン剤としての効果はEC5/IC50値を比較することにより判断することができる。すなわち、EC5/IC50値が高い化合物はより好ましい効果を有する化合物であり、EC5/IC50値は、具体的には5以上、好ましくは10以上、更に好ましくは20以上であることが望まれる。

[0816] 試験例1および2において、本発明の式(I)で表される化合物は比較例化合物に比べ、EC5/IC50値が明らかに高いことが確認された。

産業上の利用可能性

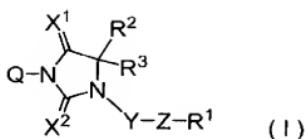
[0817] 本発明の式(I)で表される化合物は、長期投与によるアンドロゲン抵抗性の発現、及び/又は肝毒性などの副作用を示さない抗アンドロゲン剤となると考えられ、医薬組成物、例えば、前立腺癌、前立腺肥大症、男性型脱毛症、性的早熟、尋常性座瘡、脂漏症、及び多毛症等の疾患の治療剤として有用である。また、本発明の一般式(I)で表される化合物を、予め投与しておけば、前立腺癌、前立腺肥大症、男性型脱毛症、性的早熟、尋常性座瘡、脂漏症、及び多毛症等の疾患の発症を防ぐか遅延さ

せると考えられるので、これらの疾患の予防剤としても有用である。

請求の範囲

[1] 式(I)：

[化1]



[式中、Qは、

[化2]



であり；

Aは、水素原子、ハロゲン原子、-OR_a、または1以上のハロゲン原子で置換されてもよいC₁₋₄アルキル基であり；

Eは、独立に、C₁₋₆アルキル基から選択され；

mは0～3の整数から選択され；

R²およびR³は、独立に、C₁₋₆アルキル基から選択され；

X¹およびX²は、独立に、OおよびSから選択され；

Yは、アリーレン基、および2価の5もしくは6員单環式または8～10員縮合環式ヘテロ環式基から選択され；当該アリーレン基およびヘテロ環式基は、E¹から独立に選択される1～3個の置換基により置換されていてもよい；

E¹は、独立に、水酸基、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、シアノ基、C₁₋₄アルコキシ基、カルバモイル基、C₁₋₄アルキルカルバモイル基、ジ(C₁₋₄アルキル)カルバモイル

基、アミノ基、 C_{1-4} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ基、スルファモイル基、 C_1 -4 アルキルスルファモイル基、およびジ(C_{1-4} アルキル)スルファモイル基から選択され；

Z は、 $-CON(-Ra)-$ 、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-NRa-C(=NH)N(-Rb)-$ 、 $-NRa-C(=N-CN)NRb-$ 、 $-N(-Ra)COO-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2N(-Ra)-$ 、 $-SO_2N(-R^1)-$ 、 $-N(-Ra)CO-$ 、 $-N(-Ra)CON(-Rb)-$ 、 $-N(-COR^1)CO-$ 、 $-N(-Ra)SO_2-$ 、 $-N(SO_2R^1)SO_2-$ 、 $-N(-Ra)SO_2-$ 、または $-N(-Ra)SO_2N(-Rb)-$ であり；

R^1 は、独立に、水素原子、水酸基、Bから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、Bから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいヘテロ環式基、Bから選択される1以上の置換基により置換されていてもよいアリール基、Bから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、またはBから選択される1以上の置換基により置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基であり；

B は、独立に、 C_{1-4} アルキル基(ただし、 R^1 が C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基のときは除く)、ハログン原子、水酸基、シアノ基、オキソ基、 $-CONRa^1Rb^1$ 、 $-N(-Ra)CORb$ 、 $-NRa^1Rb^1$ 、 $-N(-Ra)SO_2Rb$ 、 $-SO_2NRa^1Rb^1$ 、 $-SO_2Ra$ 、 $-COORa$ 、 $-ORa$ 、アリール基、ヘテロ環式基、 C_{3-8} シクロアルキル基、および C_{3-8} シクロアルケニル基(ここで、アリール基、ヘテロ環式基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基、および C_{3-8} シクロアルケニル基は、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基、ハログン原子、水酸基、 $-COORa$ から選択される1以上の置換基により置換されていてよい。)から選択され；

Ra および Rb は、独立に、水素原子、 $-P(=O)(-OM)_2$ 、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルキルカルボニル基から選択され、ここで、当該アルキル基およびアルキルカルボニル基は、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハログン原子、 $-NRa^1Rb^1$ 、 $-COORa^1$ 、アリール基およびヘテロ環式基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよく、Mは水素原子または金属イオンであり；

Ra^1 および Rb^1 は、独立に、水素原子および C_{1-6} アルキル基から選択され、ここで、

当該アルキル基は、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、ハログン原子、アリール基およびヘテロ環式基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよく、または

Ra¹およびRb¹はそれらが結合する窒素原子と一緒にになって、含窒素ヘテロ環式基を形成してもよく、ここで当該ヘテロ環式基はC₁₋₆アルキル基およびカルボキシ基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよく；

ただし、Yがヘテロ環式基でありX¹およびX²がOのとき、mは0ではなく；

Yがアリーレン基のとき、

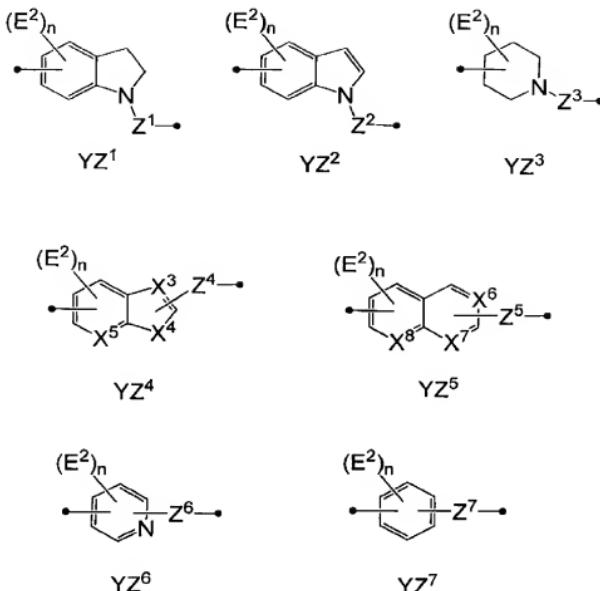
Zは—CON(—Ra)—または—CO—ではなく；

—Z—R¹はアリールスルホニル基、アミノ基、C₁₋₆アルキルアミノ基またはジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基ではない】

で表される化合物、その塩、そのプロドラッグまたはその溶媒和物。

[2] 式(I)において、—Y—Z—が下記のYZ¹～YZ⁷：

[化3]



[式中、nは0～3の整数から選択され；

E^2 は、独立に、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、シアノ基、 C_{1-4} アルコキシ基、カルバモイル基、 C_{1-4} アルキルカルバモイル基、ジ(C_{1-4} アルキル)カルバモイル基、アミノ基、 C_{1-4} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-4} アルキル)アミノ基、スルファモイル基、 C_{1-4} アルキルスルファモイル基、およびジ(C_{1-4} アルキル)スルファモイル基から選択され；

X^3 、 X^5 、 X^6 、 X^7 および X^8 は、独立して、 CH および N から選択され、但し、 X^6 、 X^7 および X^8 は同時に CH ではなく；

X^4 は、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、または $-N(-W)-$ であり、ただし、 X^3 および X^5 がともに CH の場合、 X^4 は $-CH_2-$ ではなく；

W は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 $-SO_2Ra$ 、 $-SO_2NRa^1Rb^1$ 、

または $-\text{CORa}$ であり；

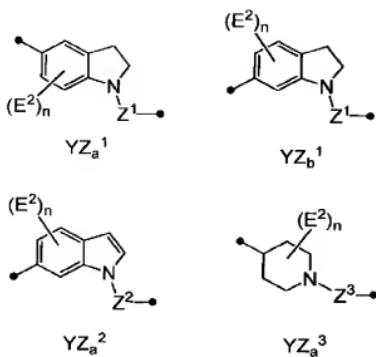
$Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6$ および Z^7 は、 $-\text{CON}(-\text{Ra})-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{N}$
 $\text{Ra}-\text{C}(=\text{NH})\text{NRb}-$ 、 $-\text{NRa}-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{N}(-\text{Rb})-$ 、 $-\text{N}(-\text{Ra})\text{COO}-$
 $-\text{C}(=\text{NH})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(-\text{Ra})-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(-\text{R}^1)-$ 、 $-\text{N}(-\text{Ra})\text{CO}-$ 、
 $-\text{N}(-\text{Ra})\text{CON}(-\text{Rb})-$ 、 $-\text{N}(-\text{COR}^1)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(-\text{Ra})\text{SO}_2-$ 、
 $-\text{N}(-\text{SO}_2\text{R}^1)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(-\text{Ra})-$ 、または $-\text{N}(-\text{Ra})\text{SO}_2\text{N}(-\text{Rb})-$ であり；

ただし、上記 X^1 および X^2 がともに O であり、 $-\text{Y}-\text{Z}-$ が $YZ^1 \sim YZ^6$ のいずれかである場合、 m は0ではない]

から選択される、請求項1に記載の化合物、その塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。

- [3] A が、水素原子、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、塩素原子、またはメトキシ基である、請求項1または2に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。
- [4] X^1 が O であり、 X^2 が O または S である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。
- [5] X^1 が O であり、 X^2 が S である、請求項4に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。
- [6] X^1 が O であり、 X^2 が O である、請求項4に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。
- [7] 式(I)において、 $-\text{Y}-\text{Z}-$ が下式の $\text{YZa}^1, \text{YZb}^1, \text{YZa}^2$ および YZa^3 ：

【化4】

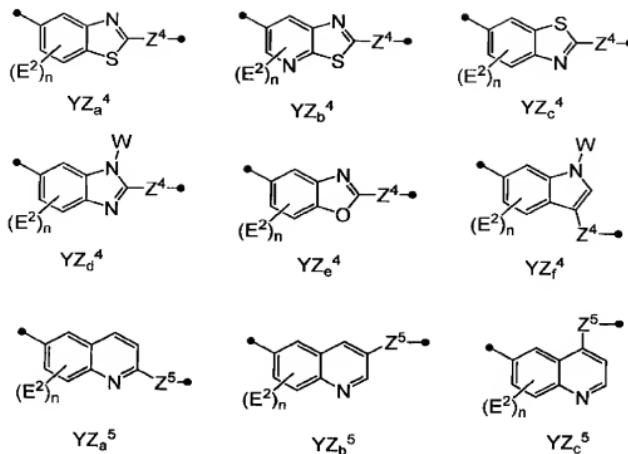


〔式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 E^2 およびnは請求項2に定義したとおりである〕

から選択される、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。

[8] 式(I)において、 $-Y-Z-$ が下式の YZa^4 、 YZb^4 、 YZc^4 、 YZd^4 、 YZe^4 、 YZf^4 、 YZa^5 、 YZb^5 、 YZc^5 、および YZd^5 ：

〔化5〕

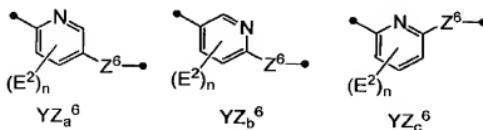


[式中、 Z^4 、 Z^5 、 E^2 、Wおよびnは請求項2に定義したとおりである]

から選択される、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。

[9] 式(I)において、-Y-Z-が下式の YZ_a^6 、 YZ_b^6 、および YZ_c^6 :

[化6]

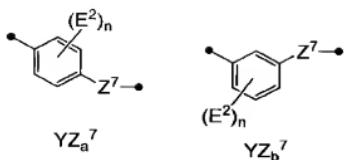


[式中、 Z^6 、 E^2 およびnは請求項2に定義したとおりである]

から選択される、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。

[10] 式(I)において、-Y-Z-が下式の YZ_a^7 、または YZ_b^7 :

[化7]



[式中、Z⁷、E²およびnは請求項2に定義したとおりである]

から選択される、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。

[11] Z¹、Z²、Z³、Z⁴、Z⁵、Z⁶およびZ⁷が、-CONH-、-COO-、-NHCO-、-NH CONH-、-NH-COO-、-N(COR¹)CO-、-NHC(=NH)NH-、-NH C(=N-CN)NH-、-SO₂-、-SO₂NH-、および-NHSO₂-から選択される、請求項2～10のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。

[12] E²が、水酸基、塩素原子、フッ素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、およびカルバモイル基から選択される、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。

[13] Bが、独立に、ハロゲン原子、オキソ基、カルバモイル基、C₁₋₄アルキルカルバモイル基、ジ(C₁₋₄アルキル)カルバモイル基、C₁₋₄アルキルカルボニルアミノ基、アミノ基、C₁₋₄アルキルアミノ基、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ基、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ基、スルファモイル基、C₁₋₄アルキルスルファモイル基、ジ(C₁₋₄アルキル)スルファモイル基、C₁₋₄アルキルスルホニル基、カルボキシル基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、C₁₋₄アルコキシ基、ビペラジニル基、ビペリジル基、ピロリジニル基、ビリジル基、イミダゾリル基、モルホリニル基、チエニル基、およびチアゾリル基(当該ビペラジニル基、ビペリジル基、ピロリジニル基、ビリジル基、イミダゾリル基、モルホリニル基、チエニル基、チアゾリル基は、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、および-COOR^aから選択される1以上の置換基により置換されていてもよう、ここでRaは請求項1で定義されたとおりである)から選択される、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはそ

の溶媒和物。

[14] Bが、独立に、水酸基、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、メトキシ基、エトキン基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、カルボキシル基、ホルムアミド基、アセトアミド基、メチルスルホニルアミノ基、スルファモイル基、メチルスルファモイル基、ジメチルスルファモイル基、メチルスルホニル基、メタキシカルボニル基、エトキカルボニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、ピリジル基、イミダゾリル基、モルホリニル基、チエニル基またはチアゾリル基(当該ピペラジニル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、ピリジル基、イミダゾリル基、モルホリニル基、チエニル基、チアゾリル基は、水酸基、メチル基、エチル基、カルボキシル基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい)から選択される、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロダクツ、またはその溶媒和物。

[15] R¹が、独立に、水素原子、アミノ基、C₁₋₄アルキルアミノ基、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ基、C₁₋₄アルキル基、ヒドロキシC₁₋₄アルキル基、ジヒドロキシC₁₋₄アルキル基、トリヒドロキシC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシC₁₋₄アルキル基、ピペラジニル基、ピペラジニルC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルキルピペラジニル基、(C₁₋₄アルキルピペラジニル)C₁₋₄アルキル基、ピペリジル基、C₁₋₄アルキルピペリジル基、(C₁₋₄アルキルピペリジル)C₁₋₄アルキル基、アミノC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルキルアミノC₁₋₄アルキル基、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノC₁₋₄アルキル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、ピリジル基、チエニル基、イミダゾリル基、モルホリニル基、ピペラジニルC₁₋₄アルキル基、ピペリジルC₁₋₄アルキル基、ピロリジニルC₁₋₄アルキル基、モルホリニルC₁₋₄アルキル基、チエニルC₁₋₄アルキル基、フェニル基、フェニルC₁₋₄アルキル基、C₃₋₇シクロアルキル基、C₃₋₇シクロアルケニル基、C₃₋₇シクロアルキルC₁₋₄アルキル基、またはC₃₋₇シクロアルケニルC₁₋₄アルキル基である(当該ピペラジニル基、ピペリジル基、ピロリジニル基、ピリジル基、チエニル基、イミダゾリル基、モルホリニル基、フェニル基、C₃₋₇シクロアルキル基、C₃₋₇シクロアルケニル基は、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、ハログン原

子、水酸基、または $-COOR_a$ から選択される1以上の置換基により置換されていてもよく、ここで R_a は請求項1で定義のとおりである)、請求項1~14のいづれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。

[16] R^2 および R^3 がともにメチル基である、請求項1~15のいづれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物。

[17] 4-[3-(1-エトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;
 4-[3-(1-エトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロ-3-メチルベンゾニトリル;
 4-[3-(1-エトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロ-3-メチルベンゾニトリル;
 4-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;
 4-[3-(1-エタンスルホニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;
 4-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル;
 4-[3-(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル;
 4-[3-(1-プロパンスルホニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル;
 4-[3-(1-エタンスルホニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル;
 4-[3-(1-エタンスルホニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチル-3-メチルベンゾニトリル;
 ;
 4-[3-(1-プロパンスルホニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロ-3-メチルベンゾニトリル;

4-[3-(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロ-3-メチルベンゾニトリル;
 {2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 エチルエステル;

4-{4,4-ジメチル-3-[1-(3-メチルブチリル)-ピペリジン-4-イル]-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル}-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;

4-[3-(2-アセチルアミノベンゾチアゾール-5-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;

4-[3-(2-アセチルアミノベンゾチアゾール-5-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル;

4-[3-(2-アセチルアミノベンゾチアゾール-5-イル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-メトキシベンゾニトリル;

{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンゾチアゾール-2-イル}ウレア;

{5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンゾチアゾール-2-イル}ウレア;

{5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-ベンゾチアゾール-2-イル}ウレア;

N-{2-クロロ-4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-フェニル}-2-ピペラジン-1-イルアセタミド;

4-[3-(3-アセチルアミノ-4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;

4-[3-(3-イソプロポキシカルボニルアミノ-4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル

;

4-[3-(3-エトキシカルボニルアミノ-4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-メキシベンゾニトリル；
4-[3-(3-イソプロポキシカルボニルアミノ-4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-メキシベンゾニトリル；
4-[3-(3-n-プロポキシカルボニルアミノ-4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-メキシベンゾニトリル；
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 3-ヒドロキシプロピルエステル；
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル；
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチルエステル；
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 メチルエステル；
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル；
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 3-ジメチルアミノプロピルエステル；
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-カルバミン酸 4-ヒドロキシプロチルエステル；
{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチ

ル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチルエステル;

4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルバミン酸 (2-ジメチルアミノエチル)アミド;

4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;

(2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-アミノエチルエステル;

4-[3-(1-エチルアミノカルボニルピペリジン-4-イル)-4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;

4-[3-(1-n-プロピルアミノカルボニルピペリジン-4-イル)-4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;

4-[3-(1-エチルアミノカルボニルピペリジン-4-イル)-4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-クロロベンゾニトリル;

4-[3-(1-エチルアミノスルホニルピペリジン-4-イル)-4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;

4-[3-[1-(2-ジメチルアミノエチル)アミノスルホニルピペリジン-4-イル]-4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンゾニトリル;

4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキ

ゾー2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 2-ヒドロキシエチルエステル；

4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキゾ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 2, 3-ジヒドロキシプロピルエステル；

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキゾ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ヒドロキシエチルエステル；

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキゾ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ヒドロキシエチルエステル；

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキゾ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ヒドロキシエチルエステル；

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキゾ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2, 3-ジヒドロキシプロピルエステル；

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキゾ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2, 3-ジヒドロキシプロピルエステル；

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキゾ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2, 3-ジヒドロキシプロピルエステル；

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキゾ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル；

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-クロロフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキゾ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ジメチルアミ

ノエチルエステル；

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル；

N-{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}グアニジン；

4-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド；

1-{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}-3-(2-ジメチルアミノエチル)ウレア；

{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル；

1-{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}-3-(2-ヒドロキシエチル)ウレア；

{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}カルバミン酸 2-ヒドロキシエチルエステル；

1-{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}-3-(2-ジメチルアミノエチル)ウレア；

1-{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}-3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)ウレア；

1-{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}-3-(2-ヒドロ

キシエチル)ウレア;

{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;

{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}カルバミン酸 2,3-ジヒドロキシプロピルエステル;

{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}カルバミン酸 2-ヒドロキシエチルエステル;

N-[2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル]スクシンアミド;

3-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド;

{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}カルバミン酸 2-ジメチルアミノエチルエステル;

{5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-イル}カルバミン酸 2,3-ジヒドロキシプロピルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ピロリジン-1-イルエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-ジエチルアミノエチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オ

キソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 2-モルホリン-4-イルエチルエステル;

N-{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}グアニジン;

3-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド;

N-アセチル-3-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド;

{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 (2R, 3R)-2, 3, 4-トリヒドロキシブチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 (2S, 3S)-2, 3, 4-トリヒドロキシブチルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 3-ヒドロキシ-2, 2-ビスヒドロキシメチルブロピルエステル;

{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 3-ヒドロキシブロピルエステル;

1-{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-2-シアノグアニジン;

N-{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}-C, C, C-トリフルオロメタンスルホンアミド;

2-アミノ-N4-{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5, 5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}コハク酸アミ

ド；

2-アミノ-N1-{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}コハク酸アミド；

N-{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}コハク酸アミド；

4-{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイル}酪酸；

4-{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイル}酪酸アミド；

3-{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイル}プロピオン酸；

3-{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイル}プロピオン酸アミド；

コハク酸 モノ-(2-{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイルオキシ}エチル)エステル；

ジメチルアミノ酢酸 2-{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイルオキシ}エチルエステル；

{2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニル}カルバミン酸 3-ジエチルアミノプロピルエステル；

L-リジン 2-{2-クロロ-5-[3-(4-シアノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]フェニルカルバモイルオキシ}エチルエステル；

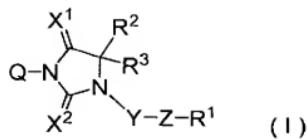
2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド;

N-アセチル-2-クロロ-5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゼンスルホンアミド;
および

N-{5-[3-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-5,5-ジメチル-4-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-1-イル]ベンゾチアゾール-2-イル}-C, C, C-トリフルオロメタンスルホンアミド;

から選択される、請求項1~16のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、その溶媒和物。

- [18] 請求項1~17のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物を有効成分として含む医薬。
- [19] 請求項1~17のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物を有効成分として含む医薬組成物。
- [20] 請求項1~17のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物を有効成分として含む抗アンドロゲン剤。
- [21] 請求項1~17のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物を有効成分として含む、前立腺癌、前立腺肥大症、男性型脱毛症、性的早熟、尋常性座瘡、脂漏症及び多毛症から選択される疾患の予防または治療剤。
- [22] アンドロゲン受容体アンタゴニストとして作用する医薬の製造における、請求項1~17のいずれか1項に記載の化合物、その医薬的に許容な塩、そのプロドラッグ、またはその溶媒和物の使用。
- [23] 式(I):
[化8]

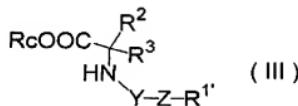


[式中、Q、X¹、X²、Y、Z、R¹、R²およびR³は、請求項1～17のいずれか1項において定義されたとおりである]

で表される化合物を製造する方法であって、

式(III)：

[化9]



[式中、Y、Z、R²およびR³は、既に定義されたとおりであり；

R¹は前記R¹と同様に定義され、ここで、R¹が水酸基、カルボキシル基、アミノ基またはC₁₋₄アルキルアミノ基を含む場合はこれらの基は保護基により保護されていてもよく；

Rcは、水素原子またはC₁₋₆アルキル基であり、当該アルキル基はハロゲン原子、アリール基、C₁₋₆アルコキシ基から選択される1以上の置換基により置換されていてもよい]

で表される化合物を、下記式(IX)：

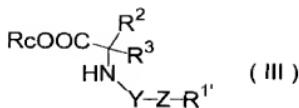


[式中、QおよびX²は既に定義したとおりである]

で表される化合物と反応させる工程を含み、さらに保護基を除去する工程を含んでいてもよい、前記製造方法。

[24] 式(III) :

[化10]



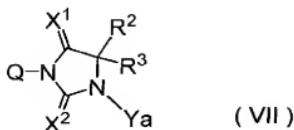
[式中、Rc、Y、Z、R^{1'}、R²およびR³は、請求項23において定義されたとおりである]で表される化合物。

[25] $-\text{Y} \text{---} \text{Z}-$ が、請求項2において定義されたYZ¹、YZ²またはYZ³であり;Z¹、Z²およびZ³が $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、または $-\text{CONH}-$ であり;R¹がアミノ基、C₁₋₄アルキルアミノ基、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ基、アミノアルキル基、C₁₋₄アルキルアミノC₁₋₄アルキル基、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルキル基、ヒドロキシC₁₋₄アルキル基、水酸基またはC₁₋₄アルコキシ基である、請求項24に記載の化合物。

[26] $-\text{Y} \text{---} \text{Z}-$ が、請求項2において定義されたYZ⁴、YZ⁵、YZ⁶またはYZ⁷であり;Z⁴、Z⁵、Z⁶およびZ⁷が $-\text{NHCO}-$ または $-\text{NH}-$ であり;R¹が、水素原子、ヘテロ環式アルキル基、C₁₋₄アルキルヘテロ環式アルキル基、ヒドロキシC₁₋₄アルキル基、アミノ基、C₁₋₄アルキルアミノ基、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノ基、アミノC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルキルアミノC₁₋₄アルキル基、ジ(C₁₋₄アルキル)アミノC₁₋₄アルキル基、ヒドロキシC₁₋₄アルキル基、フェニル基、水酸基、C₁₋₄アルキル基またはC₁₋₄アルコキシ基である、請求項24に記載の化合物。

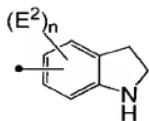
[27] 式(VII) :

[化11]

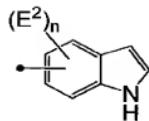


[式中、Yaが、下式:

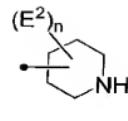
[化12]



Ya¹



Ya²



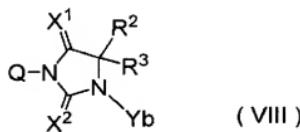
Ya³

から選択され、X¹、X²、R²、R³、Q、E²、およびnは、請求項1～17のいずれか1項において定義されたとおりである]

で表される化合物。

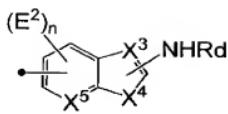
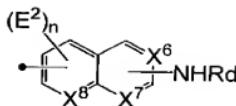
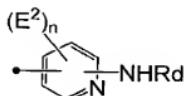
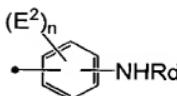
[28] 式(VII):

[化13]



[式中、Ybが、下式:

[化14]

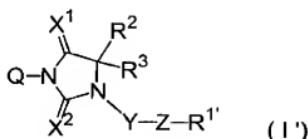
Yb⁴Yb⁵Yb⁶Yb⁷

から選択され、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸、R²、R³、Q、E、およびnは、請求項1～17のいずれか1項において定義されたとおりであり、Rdは、水素原子またはC₁₋₆アルキル基である】

で表される化合物。

[29] 式(I')：

[化15]

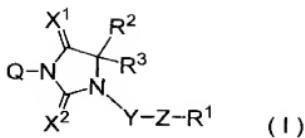


【式中、Q、X¹、X²、Y、Z、R²およびR³は、請求項1～17のいずれか1項において定義されたとおりであり、R¹は既に定義されたR¹であり、ここで、R¹が水酸基、カルボキシル基、アミノ基またはC₁₋₄アルキルアミノ基を含む場合はこれらの基は保護基により保護されていてもよい】

で表される化合物。

[30] 式(I)：

[化16]

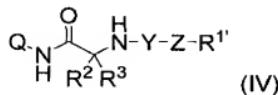


[式中、Q、X²、Y、Z、R¹、R²およびR³は、請求項1～17のいずれか1項において定義されたとおりであり、X¹はOである]

で表される化合物を製造する方法であって、

式(IV)：

[化17]



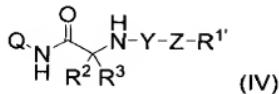
[式中、Q、Y、Z、R²およびR³は、既に定義されたとおりであり；

R¹'は前記R¹と同様に定義され、ここで、R¹'が水酸基、カルボキシル基、アミノ基またはC₁₋₄アルキルアミノ基を含む場合はこれらの基は保護基により保護されていてもよい]

で表される化合物を、カルボニル化試薬またはチオカルボニル化試薬と反応させる工程を含み、さらに保護基を除去する工程を含んでいてもよい、前記製造方法。

[31] 式(IV)：

[化18]



[式中、Q、Y、Z、R¹、R²およびR³は、請求項30において定義されたとおりである]

で表される化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/016664

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D233/74 (2006.01), *A61K31/4166* (2006.01), *A61K31/428* (2006.01),
A61K31/454 (2006.01), *A61K31/496* (2006.01), *A61P5/24* (2006.01),
A61P5/28 (2006.01), *A61P13/08* (2006.01), *A61P17/00* (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D233/74 (2006.01), *A61K31/4166* (2006.01), *A61K31/428* (2006.01),
A61K31/454 (2006.01), *A61K31/496* (2006.01), *A61P5/24* (2006.01),
A61P5/28 (2006.01), *A61P13/08* (2006.01), *A61P17/00* (2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 4-308579 A (Roussel Uclaf), 30 October, 1992 (30.10.92), Full text; particularly, Claims; Par. No. [0024]	1-6, 10-16, 18-22, 27-29
Y	& EP 494819 A1 & FR 2671348 A1	23, 30, 31 7-9, 17
A	& US 5411981 A & CA 2059052 A1	
Y	JP 2-19363 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 January, 1990 (23.01.90), Page 2, lower right column to upper left column. (Family: none)	23, 30, 31

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* "A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"B"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"C"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"D"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family
	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
29 November, 2005 (29.11.05)Date of mailing of the international search report
06 December, 2005 (06.12.05)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/016664

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 50-109294 A (Bayer AG.), 28 August, 1975 (28.08.75),	24
Y		23
A	Example 3 & DE 2404741 A1 & US 4005056 A & FR 2259865 A1 & GB 1484397 A	25,26
X	DE 2308044 A1 (Cassella Farbwerke Mainkur A.-G.),	24, 26
Y		23
A	29 August, 1974 (29.08.74), Examples (Family: none)	25
X	JP 49-77941 A (Cassella Farbwerke Mainkur A.-G.),	24, 26
Y		23
A	26 July, 1974 (26.07.74), Examples 1 to 3 & DE 2254017 A1 & GB 1416112 A & US 4035143 A	25
X	US 3686271 A (Orsymonde S.A.), 22 August, 1972 (22.08.72),	24
Y		23
A	Example 4 & DE 2038628 A1 & FR 2060088 A1	25, 26
X	US 3542849 A (Farbenfabriken Bayer A.-G.), 24 November, 1970 (24.11.70),	24
Y		23
A	Example 14 & GB 1112069 A & DE 1543563 A1 & FR 1538978 A1	25, 26
Y	US 5741926 A (Sharnan Pharmaceuticals, Inc.), 21 April, 1998 (21.04.98), Example 90 (Family: none)	30, 31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/016664

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P17/08(2006.01), **A61P17/10**(2006.01), **A61P17/14**(2006.01),
A61P35/00(2006.01), **A61P43/00**(2006.01), **C7D211/58**(2006.01),
C07D233/86(2006.01), **C07D277/82**(2006.01), **C07D401/04**(2006.01),
C07D417/04(2006.01), **A61K31/4439**(2006.01),

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61P17/08(2006.01), **A61P17/10**(2006.01), **A61P17/14**(2006.01),
A61P35/00(2006.01), **A61P43/00**(2006.01), **C7D211/58**(2006.01),
C07D233/86(2006.01), **C07D277/82**(2006.01), **C07D401/04**(2006.01),
C07D417/04(2006.01), **A61K31/4439**(2006.01),

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/JP2005/016664**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See final page

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee..
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/016664

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

The compounds of claims 24-26 are starting-material compounds for use in the process of claim 23, which is for producing the compounds of claims 1-17. The compound of claim 31 is a starting-material compound for use in the process of claim 30, which is for producing the compounds of claims 1-17.

However, the compounds of claims 24-26 and the compound of claim 31 have a structure formed by the opening of the imidazolidine ring among the basic skeletons possessed by the compounds of claims 1-17. These compounds are not considered to have a common important structural element. Consequently, the subject matter of claims 1-17, the subject matter of claims 24-26, and the subject matter of claim 31 have no relationship among these which includes a common special technical feature exceeding the prior art.

Therefore, the claims involve the following three groups of inventions, which are not considered to be so linked as to form a single general inventive concept:

- (1) inventions relating to the compounds of claims 1-17, the medicines of claims 18-22, the production process of claim 23, the compounds of claims 27-29, and the production process of claim 30;
- (2) an invention relating to the compounds of claims 24-26; and
- (3) an invention relating to the compound of claim 31.

<With respect to subject matter for search>

No search was made for the "prodrug" used in claims 1-22, because it is unclear as to what structure the "prodrug" means, i.e., the structural definition is unclear.

Claims 1-9, 11-16, and 18-22 involve many compounds having -Y-Z-, which is not specified in the description. No search was hence made with respect to these compounds which lack a support by the description.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int.Cl. C07D233/74 (2006.01), A61K31/4166 (2006.01), A61K31/428 (2006.01), A61K31/454 (2006.01), A61K31/496 (2006.01), A61P5/24 (2006.01), A61P5/28 (2006.01), A61P13/08 (2006.01), A61P17/00 (2006.01), A61P17/08 (2006.01), A61P17/10 (2006.01), A61P17/14 (2006.01), A61P35/00 (2006.01),		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int.Cl. C07D233/74 (2006.01), A61K31/4166 (2006.01), A61K31/428 (2006.01), A61K31/454 (2006.01), A61K31/496 (2006.01), A61P5/24 (2006.01), A61P5/28 (2006.01), A61P13/08 (2006.01), A61P17/00 (2006.01), A61P17/08 (2006.01), A61P17/10 (2006.01), A61P17/14 (2006.01), A61P35/00 (2006.01),		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2005年 日本国実用新案登録公報 1996-2005年 日本国登録実用新案公報 1994-2005年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリーエ	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 4-308579 A (ルセルユクラフ) 1992.10.30, 全文, 特に, 特許請求の範囲及び0024段落	1-6, 10-16, 18-22, 27-29
Y A	& EP 494819 A1 & US 5411981 A & FR 2671348, A1 & CA 2059052 A1	23, 30, 31 7-9, 17
Y	JP 2-19363 A (藤沢薬品工業株式会社) 1990.01.23, 2頁右下欄-2頁左上欄(ファミリーなし)	23, 30, 31
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		
<input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリーエ		
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの		
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの		
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの		
「&」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 2 9 . 1 1 . 2 0 0 5	国際調査報告の発送日 0 6 . 1 2 . 2 0 0 5	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA / JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 今村 玲美子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492 4 P 8517	

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	JP 50-109294 A (パイエル・アクチングゼルシャフト) 1975.08.28,	24
Y	実施例 3	23
A	& DE 2404741 A1 & US 4005056 A & FR 2259865 A1 & GB 1484397 A	25, 26
X	DE 2308044 A1 (Cassella Farbwerke Mainkur A.-G.) 1974.08.29,	24, 26
Y	実施例 (ファミリーなし)	23
A		25
X	JP 49-77941 A (カセラ、ファルブウェルケ、マインクラ、アクチエ ンゲゼルシャフト), 1974.07.26, 例 1 - 3	24, 26
Y		23
A	& DE 2254017 A1 & GB 1416112 A & US 4035143 A	25
X	US 3686271 A (Orsymonde S. A.) 1972.08.22, 実施例 4	24
Y	& DE 2038628 A1 & FR 2060088 A1	23
A		25, 26
X	US 3542849 A (Farbenfabriken Bayer A.-G.) 1970.11.24, 実施例 14	24
Y	& GB 1112069 A & DE 1543563 A1 & FR 1538978 A1	23
A		25, 26
Y	US 5741926 A (Sharnan Pharmaceuticals, Inc.) 1998.04.21, 実施例 90 (ファミリーなし)	30, 31

<発明の單一性が欠如しているときの意見>

請求の範囲 24-26 に係る化合物は、請求の範囲 23 に記載された、請求の範囲 1-17 に係る化合物を製造する方法において用いられる原料化合物である。また、請求の範囲 31 に係る化合物は、請求の範囲 30 に記載された、請求の範囲 1-17 に係る化合物を製造する方法において用いられる原料化合物である。

しかしながら、請求の範囲 24-26 に係る化合物および請求の範囲 31 に係る化合物は、請求の範囲 1-17 に係る化合物が有する基本骨格のうちのイミダゾリジン環が開環した構造を有しており、これらの化合物は主要な構造要素を共有しているとは認められないから、請求の範囲 1-17 に係る発明、請求の範囲 24-26 に係る発明、請求の範囲 31 に係る発明は、先行技術を越えるような特別な技術的特徴を共有する関係にあるとはいえない。

したがって、請求の範囲には、單一の一般的な発明概念を形成するように連関しているものとは認められない、以下の 3 つの発明群が包含されている。

(1) 請求の範囲 1-17 に係る化合物、請求の範囲 18-22 に係る医薬、請求の範囲 23 に係る製造方法、請求の範囲 27-29 に係る化合物、請求の範囲 30 に係る製造方法の各発明

(2) 請求の範囲 24-26 に係る化合物の発明

(3) 請求の範囲 31 に係る化合物の発明

<調査の対象について>

請求の範囲 1-22 における「プロドラッグ」は、いかなる構造のものを意味するのか、構造上の定義が明らかでないから、「プロドラッグ」についての調査は行っていない。

請求の範囲 1-9, 11-16, 18-22 は、明細書に具体的に記載されていない Y-Z- を有する多数の化合物に係る発明を包含するから、これら明細書による裏付けを欠く発明については調査を行っていない。

<発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) の続き>

Int. Cl. A61P43/00 (2006.01), C07D211/58 (2006.01), C07D233/86 (2006.01), C07D277/82 (2006.01), C07D401/04 (2006.01), C07D417/04 (2006.01), A61K31/4439 (2006.01)

<調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) の続き>

Int. Cl. A61P43/00 (2006.01), C07D211/58 (2006.01), C07D233/86 (2006.01), C07D277/82 (2006.01), C07D401/04 (2006.01), C07D417/04 (2006.01), A61K31/4439 (2006.01)

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2) (a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってP C T規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

最終頁参照

- 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
- 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
- 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
- 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立て手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあつた。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつたが、異議申立て手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかつた。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかつた。